

II- RUTA A

1. INTRODUCCIÓ I PRECEDENTS: FORMACIÓ DELS ANELLS A I B

Tal i com ja s'ha explicat a la introducció de la present Tesi Doctoral, una de les línies de recerca del nostre grup d'investigació està dirigida cap a la síntesi d'alcaloides tipus securinina, emprant com a pas clau en la seqüència sintètica una cicloaddició 1,3-dipolar de la nitrona cíclica de sis membres a compostos carbonílics α,β -insaturats. És per aquest motiu que, abans d'introduir-nos de ple en la seqüència sintètica, s'explicaran de manera resumida els conceptes fonamentals d'aquesta reacció pericíclica.

1.1. Conceptes generals de cicloaddicions 1,3-dipolars a nitrones

El concepte d'1,3-dipol i de cicloaddició 1,3-dipolar va ser introduït a principis dels anys 60 pel Professor Huisgen,²² qui va definir un 1,3-dipol com una espècie que conté tres àtoms consecutius (a-b-c) i que es pot representar per estructures ressonants d'octet zwitteriòniques o bé presentar una configuració de sextet (figura 4).

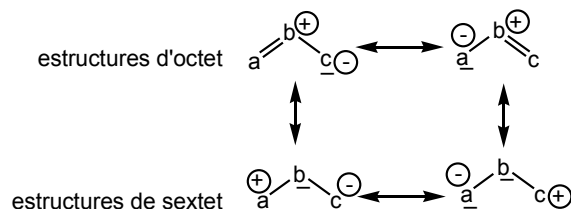


Figura 4: Estructures ressonants d'1,3-dipols

Una característica comuna a tots els 1,3-dipols és el fet que presenten un sistema d'electrons π anàleg al de l'anió al·lil, és a dir, quatre electrons distribuïts en tres orbitals atòmics paral·lels. A

²² Huisgen, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1963**, *2*, 565.

l'anió, l'àtom de carboni central no presenta cap càrrega formal; en canvi, en els 1,3-dipòls l'àtom central (b) presenta una càrrega positiva que compensa la càrrega negativa distribuïda entre els àtoms (a) i (c) a cadascuna de les dues estructures ressonants d'octet. Una altra diferència important amb l'anió al·lil és que a l'1,3-dipòl, dos dels quatre electrons poden localitzar-se sobre l'àtom (b) anul·lant la seva càrrega positiva; així, els àtoms (a) i (c) queden amb una estructura electrònica de sextet i es poden comportar com a electròfils o com a nucleòfils, mentre que a l'anió al·lil, els carbonis de les posicions extremes sempre tenen caràcter nucleòfil. Aquesta ambivalència dels 1,3-dipòls és clau per comprendre la seva reactivitat.

Els 1,3-dipòls poden tenir o no un enllaç π addicional en el pla perpendicular al format pels orbitals moleculars del sistema al·lílic. Segons això, els 1,3-dipòls es poden classificar en dos grups (figura 5):

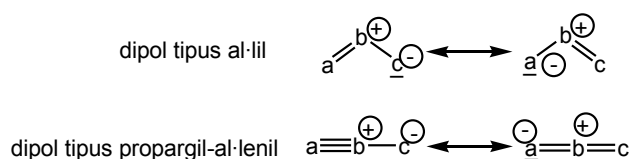


Figura 5: Tipus d'1,3-dipòls

-Tipus al·lil: no presenten un enllaç π addicional i tenen estructura geomètrica plana trigonal. L'àtom central (b) pot ser un element del grup V (N, P) o bé del grup VI (O, S).

-Tipus propargil-al·lenil: presenten un enllaç π addicional i tenen una estructura geomètrica lineal. L'àtom central només pot ser un element del grup V, ja que aquests són els únics que poden suportar una càrrega positiva en un estat tetravalent.

Un dels dipòls més utilitzats en aplicacions sintètiques és l'òxid d'azometí o nitrona, dipòl del tipus al·lil on l'àtom central és nitrogen i els àtoms dels extrems són carboni i oxigen (figura 6).

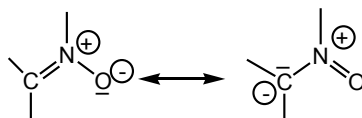


Figura 6: Nitrones o òxids d'azometí

Una cicloadició 1,3-dipolar és la reacció que es produeix entre un 1,3-dipòl i un sistema insaturat o dipolaròfil per donar productes d'addició cíclics (esquema 10). Actualment les cicloadicions 1,3-dipolars es consideren processos concertats asincrònics. Malgrat les controvèrsies sobre el tema, s'han descartat finalment mecanismes iònics o radicalaris quan s'utilitzen dipòls i dipolaròfils amb substituents convencionals.²³

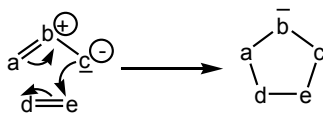
²³ a) Huisgen, R. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 2291.

b) Huisgen, R. *J. Org. Chem.* **1972**, 41, 403.

c) Firestone, R. A. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 2285.

d) Firestone, R. A. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2181.

e) Houk, K. N.; Firestone, R. A.; Munchausen, L. L.; Mueller, P. H.; Arison, B. H.; García, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 7227.



Esquema 10: Cicloaddició 1,3-dipolar

Així doncs, les reaccions 1,3-dipolars es donen de manera concertada, a través d'una corba tancada. Són processos ($\pi 4s + \pi 2s$) permesos tèrmicament per les regles de Woodward i Hoffmann, que poden ser estudiats en base a la teoria dels orbitals moleculars frontera (FMO) de Fukui i, d'aquesta manera, pot explicar-se en la majoria dels casos la reactivitat dels diferents dipols, així com la regio- i estereoselectivitat de la cicloaddició.

Basant-se en aquesta teoria, Sustmann²⁴ va classificar les cicloaddicions en funció del tipus d'interacció HOMO-LUMO dominant que es produeixi. Tal i com es mostra a la figura 7, en el cas de les reaccions de cicloaddició 1,3-dipolars de tipus I, la interacció dominant és la que té lloc entre l'HOMO del dipol i el LUMO del dipolaròfil. En les de tipus II, les energies d'HOMO i LUMO d'ambdós reactius són molt semblants i no existeix una interacció entre orbitals moleculars frontera clarament dominant. Per últim, en les de tipus III, la interacció dominant és la que té lloc entre el LUMO del dipol i l'HOMO del dipolaròfil.

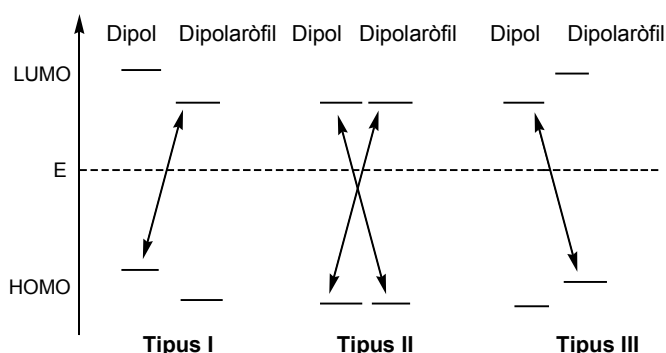


Figura 7: Diagrama d'energies dels orbitals moleculars frontera

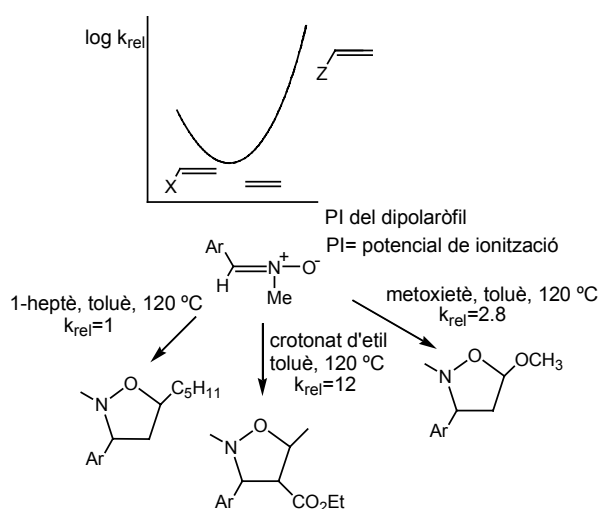
Les cicloaddicions de nitrones a olefines són del tipus II i la interacció dominant dependrà de la naturalesa dels reactius. Si el dipolaròfil és una olefina pobre en electrons, la interacció més afavorida serà entre el LUMO del dipolaròfil i l'HOMO de la nitrona. Si, pel contrari, el dipolaròfil és una olefina rica en electrons, la interacció dominant serà entre l'HOMO del dipolaròfil i el LUMO del dipol.

1.1.1. Reactivitat

En el cas concret de les cicloaddicions 1,3-dipolars de nitrones a alquens, s'observa que la reactivitat de les nitrones es pot veure afectada tant per efectes estèrics com per efectes electrònics. La naturalesa electrònica del dipolaròfil influeix directament en la velocitat de la reacció. Així,

²⁴ Sustmann, R. *Pure Appl. Chem.* **1974**, *40*, 569.

experimentalment s'observa que aquest tipus de dipol reacciona amb olefines substituïdes amb grups atraïents o donadors d'electrons més ràpidament que amb olefines no activades (esquema 11), com correspon a un dipol tipus II de Sustmann.



Esquema 11: Reactivitat de nitrones amb diferents tipus de dipolaròfils

1.1.2. Regioselectivitat

La concatenació d'àtoms en el cicloadducte format en la reacció de cicloadició dependrà de la regioselectivitat d'aquesta. La teoria dels orbitals moleculars frontera (FMO) permet explicar com la regioselectivitat pot venir controlada per efectes electrònics. En efecte, tenint en compte la magnitud relativa dels coeficients associats als orbitals atòmics en els orbitals moleculars frontera i assumint que la interacció preferent serà aquella que impliqui menys diferència energètica entre els orbitals moleculars del dipol i del dipolaròfil, es pot preveure la regioselectivitat per a una parella dipol-dipolaròfil determinada (figura 8).

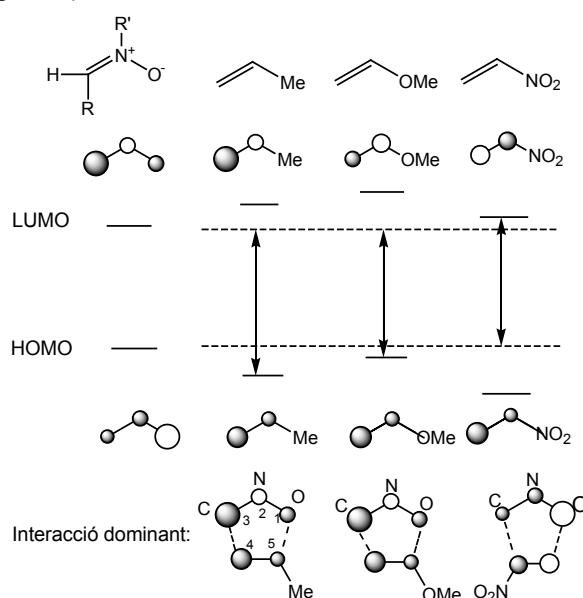
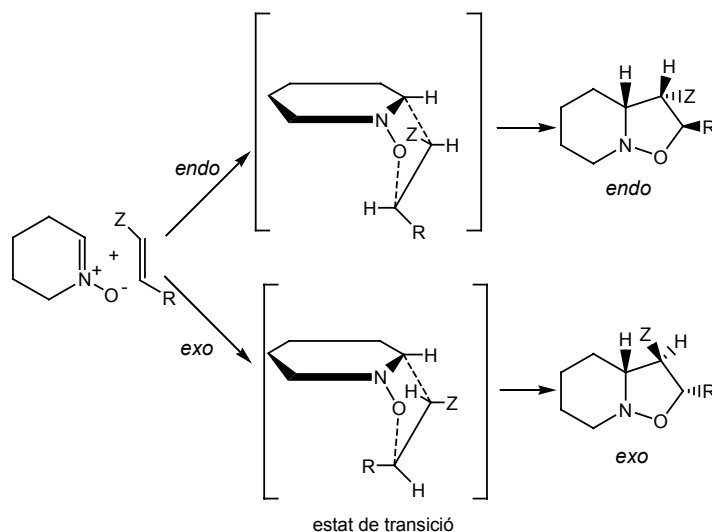


Figura 8: Interaccions FMO entre una nitrona i diferents dipolaròfils

Cal considerar, però, que la regioselectivitat també pot dependre de factors estèrics. En les cicloaddicions de nitrones a olefines diferentment substituïdes en ambdós àtoms de carboni, l'àtom d'oxigen (menys impedit estèricament que l'àtom de carboni) té tendència a unir-se al carboni més substituït (i, per tant, més impedit estèricament) del dipolaròfil, obtenint-se preferentment isoxazolidines substituïdes a la posició 5, segons nombrosos resultats experimentals obtinguts, que posen de manifest la influència dels efectes estèrics.²⁵

1.1.3. Estereoselectivitat

L'aproximació entre dipol i dipolaròfil en una cicloaddició 1,3-dipolar té lloc en dos plans paral·lels. Per tant, en el cas d'olefines 1,2-disubstituïdes pobres en electrons, el procés pot transcórrer a través de dos estats de transició, *endo* o *exo*, depenent que el grup electroatraient Z quedi al mateix semiespai que la nitrona o al contrari, respectivament (esquema 12).

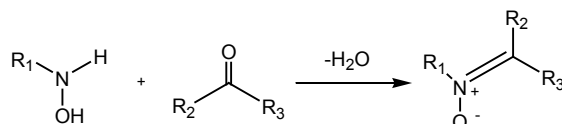


Esquema 12: Estats de transició de la cicloaddició d'una nitrona cíclica a una olefina *trans*-1,2-disubstituïda pobre en electrons

1.2. Síntesi de la nitrona 1-òxid de 2,3,4,5-tetrahidropiridina, 5

Els mètodes més utilitzats per la síntesi de nitrones es poden resumir en tres grans grups:

1- La condensació d'hidroxilamines *N*-monosubstituïdes amb compostos carbonílics (esquema 13).^{25,26}

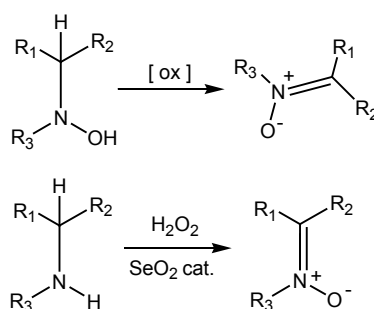


Esquema 13: Síntesi de nitrones a partir de compostos carbonílics i hidroxilamines *N*-monosubstituïdes

²⁵ Tufariello, J. J. *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry* A. Padwa Ed., John Wiley and Sons, New York, **1984**, Vol. 2, Cap. 9.

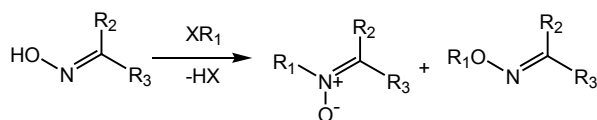
²⁶ Torssell, K. B. G. *Nitrile Oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis*, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, **1988**, Cap. 3.

2- L'oxidació d'hidroxilamines *N,N*-disubstituïdes, així com l'oxidació directa d'amines secundàries (esquema 14). Per l'oxidació de les hidroxilamines *N,N*-disubstituïdes es poden utilitzar molts oxidants, essent els més emprats l'oxigen molecular,²⁷ els peròxids,²⁸ l'òxid de mercuri groc²⁹ i el ferrocianur potàssic,³⁰ entre d'altres. Per l'oxidació directa d'amines secundàries s'ha utilitzat peròxid d'hidrogen i diòxid de seleni com a catalitzador.^{31,32} Recentment també el dimetildioxirà ha estat descrit com un oxidant adequat per aquesta transformació.³³



Esquema 14: Síntesi de nitrones per oxidació d'*N,N*-dialquilhidroxilamines o mitjançant oxidació directa d'amines secundàries

3- L'*N*-alquilació d'oximes amb halurs d'alquil (esquema 15). Aquest mètode va ser el primer en ésser utilitzat, però presenta l'inconvenient que acostuma a donar una mescla de nitrona i oxima *O*-alquilada.³⁴

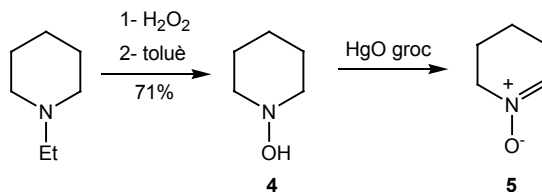


Esquema 15: Síntesi de nitrones mitjançant *N*-alquilació d'oximes

Pel que fa referència al present treball, l'1-òxid de 2,3,4,5-tetrahidropiridina, **5**, es preparà per oxidació de l'*N*-hidroxilamina, **4**, amb òxid de mercuri groc en CH₂Cl₂ a 0 °C,³⁵ seguida d'una filtració a través de *Celite*[®] i sulfat de magnesi anhidre. Aquesta oxidació es realitzà sempre instants abans de

- ²⁷ a) Johnson, D. H.; Rogers, M. A. T.; Trappe, G. *J. Chem. Soc.* **1956**, 1093.
b) Brown, R. F. C.; Clarck, V. M.; Sutherland, I. O.; Todd, A. *J. Chem. Soc.* **1959**, 2109.
- ²⁸ a) Saying, A. A. A.; Ulrich, H. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 4662.
b) de la Mare, H. E.; Coppinger, G. M. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 1068.
- ²⁹ a) Exner, O. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1955**, *20*, 202; *Chem. Abstr.* **1955**, *49*, 14676.
b) Thesing, J.; Mayer, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1957**, *609*, 46.
c) Bonnett, R.; Brown, R. F. C.; Clarck, V. M.; Sutherland, I. O.; Todd, A. *J. Chem. Soc.* **1959**, 2094.
d) Wragg, A. H.; Stevens, T. S. *J. Chem. Soc.* **1959**, 461.
- ³⁰ a) Grammaticakis, P. *Comp. Rend.* **1947**, *224*, 1066.
b) Utzinger, G. E.; Regenass, F. A. *Helv. Chim. Acta* **1954**, *37*, 1892.
c) Thesing, J.; Muller, A.; Michel, G. *Chem. Ber.* **1955**, *88*, 1030.
d) Renner, G. *Anal. Chem.* **1963**, *193*, 92.
- ³¹ Murahashi, S. I.; Shiota, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2383.
- ³² Murahashi, S. I.; Mitsui, H.; Shiota, T.; Tsuda, T.; Watanabe, S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1736.
- ³³ Van den Broek, L. A. G. M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4467.
- ³⁴ LeBel, N. A.; Balasubramanian, N. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4331.
- ³⁵ a) Thesing, J.; Sirrenberg, W. *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 1748.
b) Sabel, W. *Chem. Ind. (London)* **1966**, 1216.

dur a terme la cicloaddició 1,3-dipolar, ja que la nitrona **5** té tendència a dimeritzar. L'*N*-hidroxipiperidina, **4**,³⁶ s'obtingué per oxidació de l'*N*-etilpiperidina amb peròxid d'hidrogen, seguida d'una reacció de Cope amb eliminació d'etilè (esquema 16). El rendiment de les dues reaccions fou del 71%.

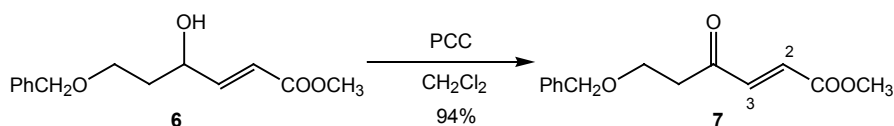


Esquema 16: Síntesi d'1-òxid de 2,3,4,5-tetrahidropiridina, **5**

1.3. Síntesi d'(*E*)-6-benziloxi-4-oxo-2-hexenoat de metil, **7**

En el moment d'iniciar la present Tesi Doctoral disposàvem de molta informació respecte al curs estereoquímic de les cicloaddicions de nitrones cíclics de 5 i 6 membres a sistemes insaturats. Amb aquests precedents, el sistema olefínic que es va triar per continuar avançant en la síntesi dels alcaloides objectiu fou l'ester **7**, ja que era el que havia donat millors resultats en quant a rendiment i estereoselectivitat en la reacció de cicloaddició.

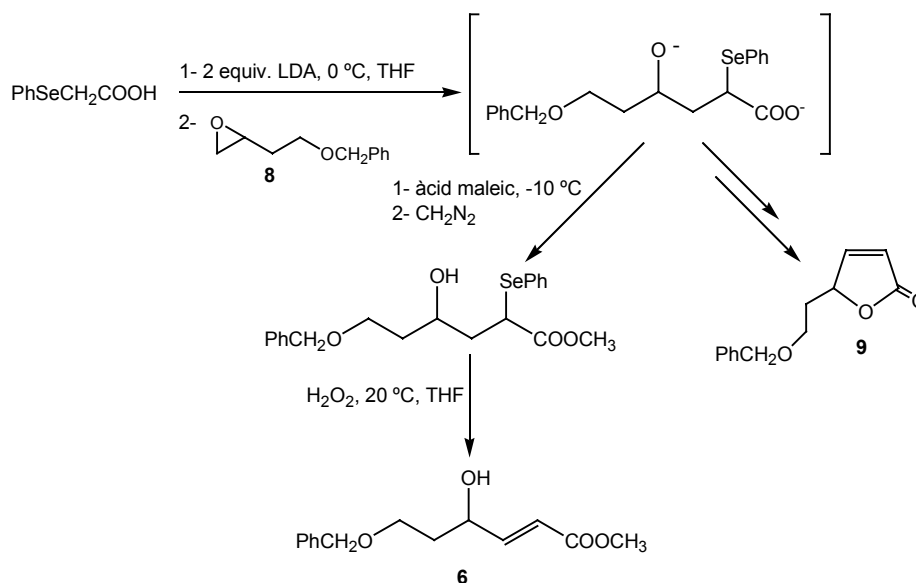
Així, a continuació es descriu la síntesi de l'ester α,β -insaturat **7**, utilitzat com a dipolaròfil en la cicloaddició 1,3-dipolar posteriorment efectuada. El precursor immediat del γ -oxoester α,β -insaturat **7** fou el corresponent γ -hidroxiester **6**. L'oxidació de **6** amb clorocromat de piridini (PCC), utilitzant clorur de metilè com a dissolvent, permeté accedir al compost **7** amb un rendiment del 94%, després de la corresponent cromatografia en columna de gel de sílice (esquema 17). El desplaçament dels protons olefínics, H-2 i H-3, a camps baixos (δ 6.67 i 7.07, respectivament) a l'espectre de ¹H-RMN evidencia la presència de dos grups fortament atractants d'electrons com a substituents de l'olefina. La configuració *E* del doble enllaç queda demostrada pel valor de la constant d'acoblament $J_{2,3}=15.9$ Hz.



Esquema 17: Oxidació de **6** amb PCC

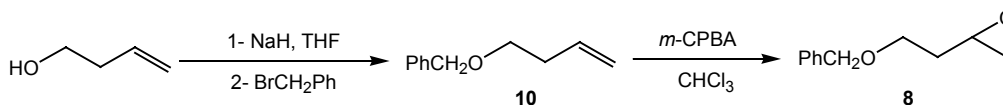
Per la síntesi de l'alcohol al·lílic **6** s'havia seguit fins aleshores als nostres laboratoris la metodologia descrita a l'esquema 18.¹⁷ Aquesta ruta sintètica s'iniciava amb la condensació entre l'epòxid **8** i el dianió de l'àcid fenilselenoacètic. A continuació, l' α -fenilseleno- γ -hidroxiàcid obtingut s'esterificava amb diazometà. Finalment, mitjançant l'oxidació amb peròxid d'hidrogen i eliminació simultània d'àcid fenilselenènic, s'obtenia el compost desitjat **6** amb un rendiment global al voltant del 60%.

³⁶ L'*N*-hidroxipiperidina, **4**, pot ésser sintetitzada en escala multigram i guardar-se a la nevera durant llargs períodes de temps fins el moment de la seva utilització.



Esquema 18: Síntesi del dipolaròfil **6** utilitzada inicialment

L'epòxid **8** utilitzat en la reacció amb l'àcid fenilselenoacètic es preparava a partir de 3-buten-1-ol mitjançant la benzilació del grup hidroxil per donar el derivat benzílic **10**, seguit de l'epoxidació del doble enllaç (esquema 19).



Esquema 19: Síntesi de l'epòxid **8**

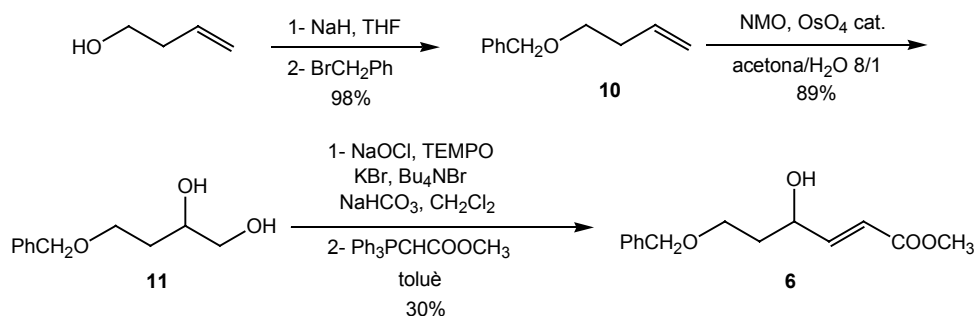
Aquesta ruta de preparació de **6** presentava diversos problemes. Per una banda, la manipulació de compostos derivats de seleni, que presenten una elevada toxicitat, i la utilització de grans quantitats de diazometà, donat que el seu ús es produïa en un dels primers passos de la seqüència; i per altra banda, la formació en major o menor quantitat de la lactona **9** com a subproducte de la reacció. Aquesta lactona es formava durant el procés d'acidificació i, per tant, els processos d'acidificació i esterificació s'havien de dur a terme de manera acurada. És per aquests motius que es decidí estudiar una nova aproximació sintètica a **6** que evités els problemes esmentats.

Així, es desenvolupà un nou procediment per la síntesi de l'olefina **6**. Aquest partí de nou del 3-buten-1-ol, i el primer pas, tal i com s'indicava ja a l'esquema 19, consistí en la benzilació del grup hidroxil, reacció que presentà un 98% de rendiment. El segon pas fou la dihidroxilació del doble enllaç de **10**, que es duigué a terme utilitzant una quantitat catalítica de OsO₄ i excés d'*N*-òxid d'*N*-metilmorfolina, procés que tingué lloc amb un rendiment del 89% i amb el qual s'arribà al diol **11** (esquema 20).³⁷ El pas clau de la nova aproximació fou l'oxidació selectiva de l'alcohol primari del diol **11** utilitzant com a agent oxidant el radical lliure TEMPO en quantitat catalítica i hipoclorit sòdic en

³⁷ a) Matthew, R. S.; Gallucci, J. C.; Paquette, L. A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 391.

b) Corey, E. J.; Guzmán-Pérez, A.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10805.

quantitat estequiomètrica.³⁸ El corresponent aldehyd es féu reaccionar *in situ* amb metoxicarbonilmetilentrifenilfosforà en el si de toluè obtenint-se així **6** amb un rendiment del 30% des d'**11**.



Esquema 20: Nova aproximació sintètica a l'olefina **6**

En aquesta nova aproximació sintètica, el rendiment global fins a l'olefina **6** s'ha reduït a la meitat, aproximadament, però s'eviten els greus problemes operatius que apareixien amb la síntesi anterior.

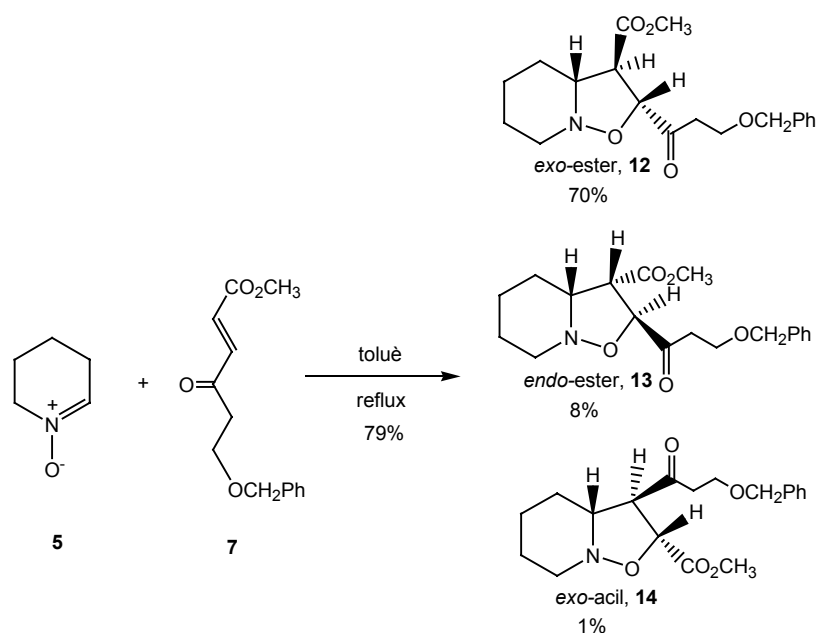
Així doncs, un cop analitzada la síntesi de la nitrona **5** i de l'olefina **7**, es passarà a descriure la seva cicloadició.

1.4. Cicloadició 1,3-dipolar d'1-òxid de 2,3,4,5-tetrahidropiridina, **5**, a (*E*)-6-benziloxi-4-oxo-2-hexenoat de metil, **7**

Així, la reacció de cicloadició entre la nitrona **5** i l'ester **7** es dugué a terme utilitzant toluè com a dissolvent a temperatura de reflux, observant-se la desaparició de l'olefina de partida després de 22 hores des de l'inici de la reacció. En aquest procés, tal i com es mostra a l'esquema 21, es formaren 3 cicloadductes, que es van poder separar fàcilment mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice, l'*exo*-ester, **12**, l'*endo*-ester, **13**, i l'*exo*-acil, **14**, amb rendiments del 70%, 8% i 1%, respectivament.³⁹

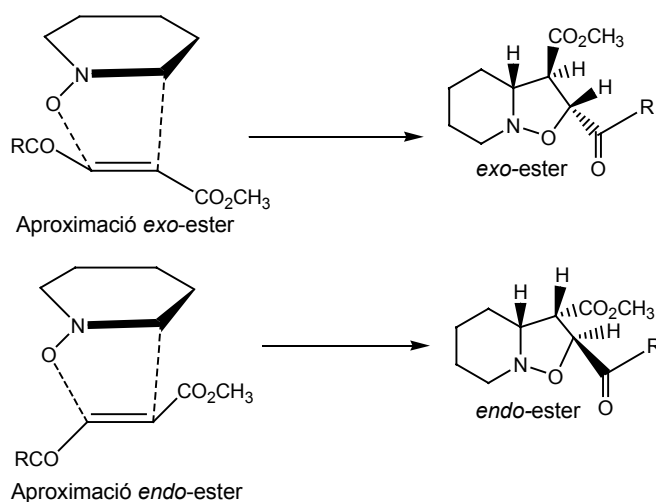
³⁸ Siedlecka, R.; Skarzewski, J.; Mlochowski, J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2177.

³⁹ Els noms sistemàtics d'aquests tres cicloadductes estan recollits a la part experimental de la present Tesi Doctoral.



Esquema 21: Cicloaddició de 5 a 7

Tal i com ja ha estat demostrat en anteriors estudis del grup,⁴⁰ en aquestes cicloaddicions, les interaccions estèriques dominen sobre els efectes electrònics, de manera que l'àtom d'oxigen de la nitrona s'uneix al carboni α de la cetona de l'alquè, que està més impedit estèricament. Quan el grup ester s'orienta *endo*, aquest es situa directament a sobre o a sota del grup metilè adjacent a l'àtom de carboni del dipol. Si el grup ester s'orienta *exo*, el substituent es situa lluny de l'anell de la nitrona. Donat que ambdós estats de transició presenten unes interaccions orbitalàries secundàries favorables, la preferència observada s'ha d'explicar considerant factors estèrics (esquema 22).

Esquema 22: Estats de transició *exo-ester* i *endo-ester* de la nitrona 5 i un dipolaròfil com 7

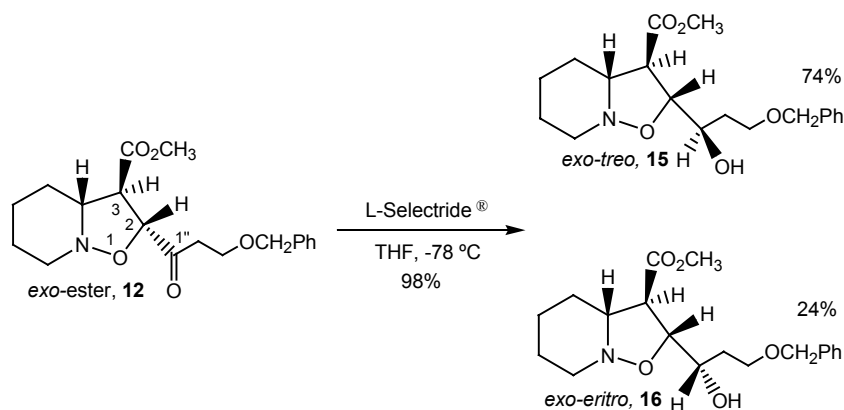
A partir del cicloadducte majoritari 12 es continuà la síntesi, seguint la ruta plantejada inicialment.

⁴⁰ Alibés, R.; Busquè, F.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Parella, T. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10857.

1.5. Síntesi de (2*RS*,3*RS*,3*aRS*)-2-[(1*RS*)-3-benziloxi-1-mesiloxipropil]hexahidro-2*H*-isoxazolo[2,3-*a*]piridina-3-carboxilat de metil, *exo-treo* **17**

Per avançar en la síntesi d'alcaloides tipus securinina des de l'adducte carbonílic **12** calia que la posició 1' de la cadena lateral estigués funcionalitzada amb un bon grup sortint, necessari en etapes posteriors de la seqüència per formar l'anell d'indolizidina. És per aquest motiu que calia reduir el grup carbonil a grup hidroxil, per tal de convertir aquest, posteriorment, en un grup mesilat, segons una metodologia posada a punt prèviament als nostres laboratoris.⁴⁰

La reducció d'un grup carbonil a alcohol es pot dur a terme amb un gran nombre d'agents reductors.⁴¹ En el nostre cas, l'elecció de l'agent reductor estava condicionada per la necessitat de no reduir el grup ester i d'assolir la millor diastereoselectivitat possible, donat que es formaven dos alcohols diastereomèrics, l'*exo-treo*, **15**, i l'*exo-eritro*, **16** (esquema 23).^{40,42} Al nostre grup d'investigació s'havia observat que la millor diastereoselectivitat s'aconseguia utilitzant L-Selectride® a -78 °C com a agent reductor i THF com a dissolvent. En aquestes condicions de reacció, s'obtenien els alcohols **15** i **16** amb rendiments del 74% i 24%, respectivament.

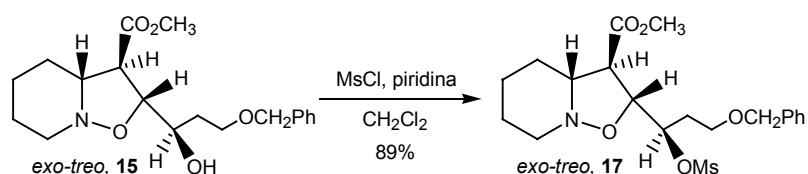


Esquema 23: Reducció de **12** amb L-Selectride®

La reacció de l'adducte majoritari *exo-treo*, **15**, amb tres equivalents de clorur de mesil, utilitzant clorur de metilè i piridina com a dissolvents, permeté aïllar un oli transparent, identificat, per les seves dades espectroscòpiques, com (2*RS*,3*RS*,3*aRS*)-2-[(1*RS*)-3-benziloxi-1-mesiloxipropil]hexahidro-2*H*-isoxazolo[2,3-*a*]piridina-3-carboxilat de metil, *exo-treo* **17**, amb un rendiment del 89% (esquema 24). Aquest adducte és un intermedi clau en la seqüència sintètica, ja que la reducció de l'enllaç nitrogen-oxigen i la posterior ciclació ens permetrà arribar a indolizidines, productes que ja presenten dos dels quatre anells dels alcaloides objectiu.

⁴¹ Fuhrhop, J.; Penzlin, G. *Organic Synthesis: Second, revised and enlarged Edition*, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, 1994, Cap. 2.

⁴² Els noms sistemàtics d'aquests dos alcohols estan recollits a la part experimental.



Esquema 24: Reacció de mesilació de 15

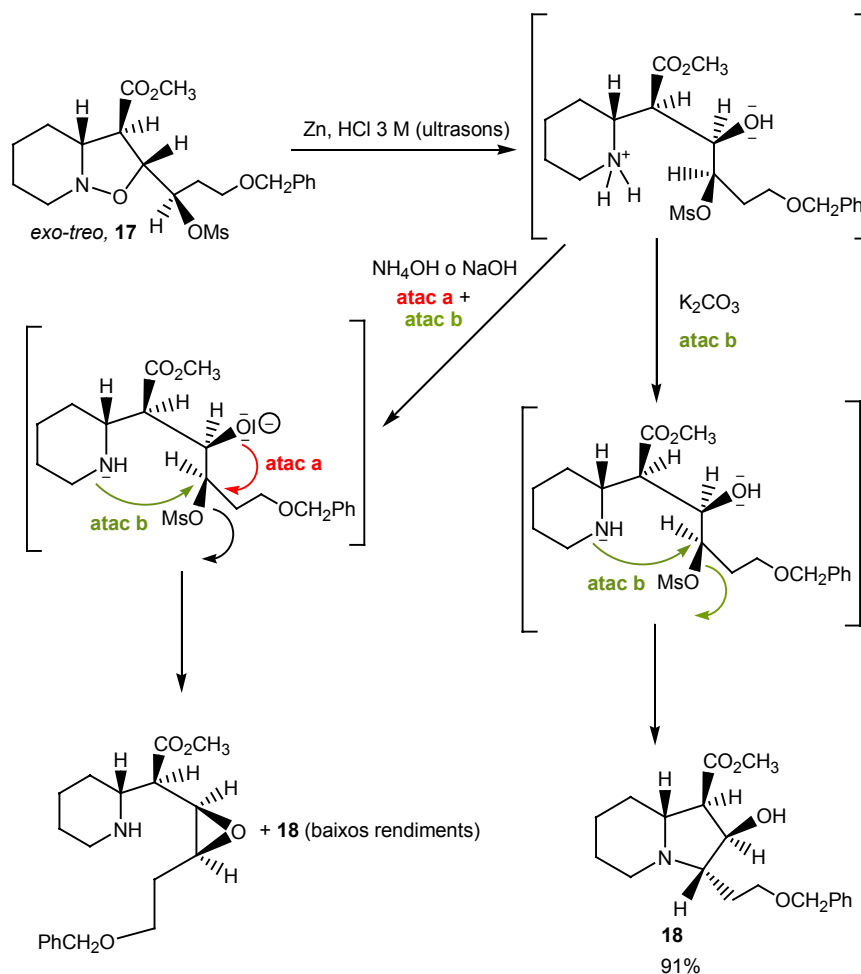
1.6. Síntesi d'(1*RS*,2*RS*,3*SR*,8*aRS*)-3-(2-benziloxietil)-2-hidroxiindolizidina-1-carboxilat de metil, 18

Les isoxazolidines substituïdes han estat molt utilitzades com a intermedis claus en la síntesi de diversos sistemes heterocíclics. La seva versatilitat sintètica rau en la fàcil reducció de l'enllaç nitrogen-oxigen per donar els corresponents 3-aminoalcohols de cadena oberta. Aquesta reducció es pot efectuar de diferents maneres, com per exemple amb hidrogenació catalítica, diversos metalls en diferents dissolvents, hidrur d'alumini i liti o complexos metàl·lics.⁴³ Normalment, quan l'aminoalcohol resultant presenta un bon grup sortint a una distància adient, la substitució nucleofílica per part del grup amino dóna lloc a la formació d'un nou anell heterocíclic. En el nostre cas, l'aminoalcohol provinent de la reducció de la isoxazolidina **17** podia evolucionar de dues formes: bé cap a la formació de la indolizidina objectiu, **18**, o bé cap a la formació d'un epòxid indesitjat, tal i com es mostra a l'esquema 25.

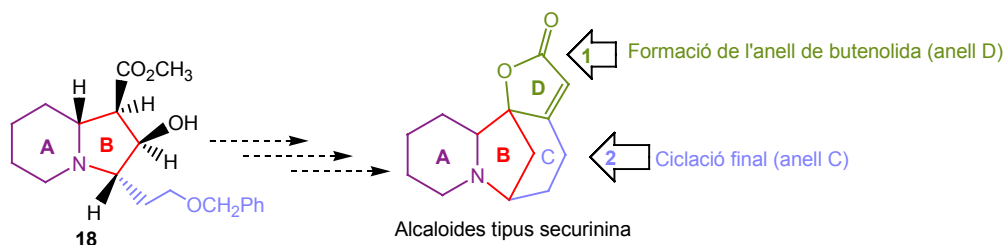
Es va trobar que el punt clau per la obtenció de **18** enfront de l'epòxid era el procés de neutralització de la sal d'amoni, que és quan es pot generar també l'alcoholat. Quan s'utilitzaren bases relativament fortes com, per exemple, $\text{NH}_4\text{OH}_{\text{aq}}$ o NaOH_{aq} , després de la reducció, s'observà que s'aïllava la indolizidina **18** amb baixos rendiments, degut a la formació de l'epòxid esmentat, que es formava per l'atac nucleofílic de l'ió alcòxid que deriva de l'alcohol format en el procés de reducció al carboni que suporta el grup mesiloxi (**atac a**). Després de diversos assajos realitzats anteriorment a aquesta Tesi Doctoral, es va trobar que les millors condicions per obtenir **18** eren la utilització d'un excés de Zn com a agent reductor en HCl i la posterior addició lenta de carbonat potàssic al cru de reacció, format per un sistema bifàsic $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ amb agitació constant i vigorosa fins arribar a pH 7-8⁴⁴ (**atac b**). D'aquesta manera s'aconseguia una baixa concentració de base dèbil durant la reacció i s'afavoria l'atac nucleofílic per part de l'àtom de nitrogen. Utilitzant aquestes condicions de reacció, i després de la corresponent cromatografia en columna de gel de sílice, s'obtingué la indolizidina **18** amb un 91% de rendiment.

⁴³ Torssell, K. B. G. *Nitrile Oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis*, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, **1988**, pag. 20.

⁴⁴ Alibés, R.; Busquè, F.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11581.

Esquema 25: Possibles productes de la reducció de **17**

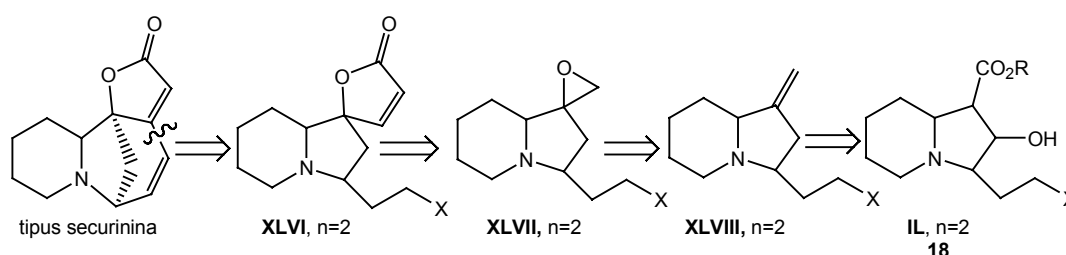
La indolizidina **18** presentava dos dels quatre anells de l'estructura final dels alcaloides tipus securinina (esquema 26), els anells A i B, tractant-se ja d'una estructura bastant complexa. Així doncs, per tal d'avançar en la ruta sintètica, l'objectiu més immediat a assolir era la formació de l'anell D, que correspon a l'anell de butenolida, i, en etapes posteriors, la formació de l'últim anell de l'estructura final (anell C), mitjançant una ciclació.

Esquema 26: Comparació de l'estructura de **18** amb l'estructura de l'alcaloide objectiu

2. INTENTS DE FORMACIÓ DE L'ANEL·L DE BUTENOLIDA (ANEL·L D)

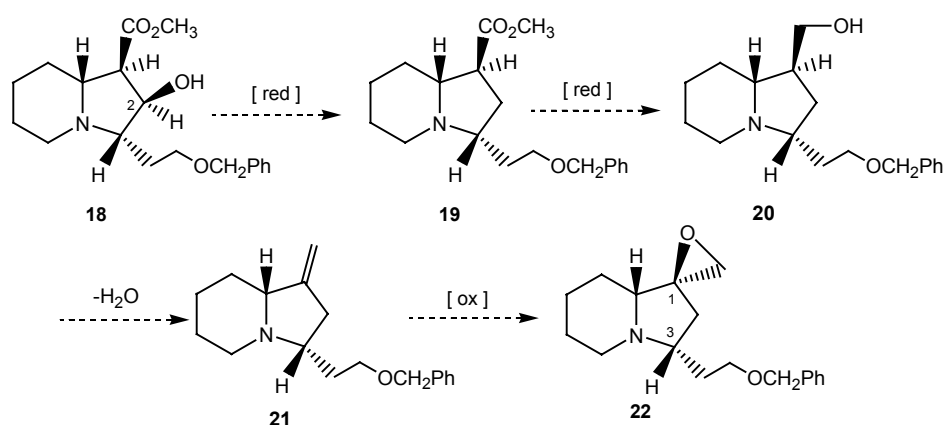
2.1. Objectius bàsics en aquest capítol

Amb l'objectiu d'avançar en la síntesi dels alcaloides tipus securinina, ens vam plantejar, tal i com ja s'ha comentat, la formació de l'anell de butenolida (anell D) de l'estructura final. Abans, però, calia realitzar una sèrie de transformacions des de la indolizidina **18**, per tal d'arribar a una estructura d'aquest tipus. Si recordem la primera part de l'anàlisi retrosintètica plantejada a l'inici de la present Tesi Doctoral (esquema 27), la desconnexió de l'enllaç indicat ens portaria a una butenolida tipus **XLVI** ($n=2$), la síntesi de la qual serà l'objectiu principal del present capítol. La lactona espirànica es podria sintetitzar a partir de l'epòxid **XLVII** ($n=2$). Aquest epòxid podria ésser sintetitzat a partir d'una olefina tipus **XLVIII** ($n=2$), olefina que derivaria d'una indolizidinacarboxilat tipus **IL** ($n=2$), com **18**.



Esquema 27: Primera part de l'anàlisi retrosintètica de la Ruta A

Per tant, a partir de la indolizidina **18**, els passos que caldria realitzar per tal d'arribar a un intermedi sintètic tipus **XLVII** ($n=2$) serien els que s'indiquen a l'esquema 28. En primer lloc la reducció de l'alcohol secundari de la posició 2 de la indolizidina, arribant d'aquesta manera a **19**. Posteriorment, la reducció del grup ester a alcohol permetria obtenir la indolizidina **20**, que, per deshidratació, donaria l'olefina exocíclica **21**. Finalment, l'epoxidació de **21** conduiria a l'epòxid **22**.

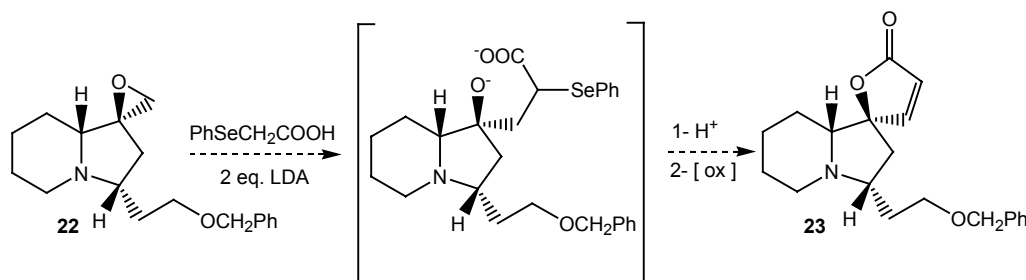


Esquema 28: Transformacions necessàries per convertir **18** en **22**

Cal indicar que l'estereoquímica relativa indicada de l'epòxid **22** és la necessària per poder arribar a sintetitzar els alcaloides del tipus securinina. Les cadenes carbonades de les posicions 1 i 3

de la indolizidina **22** han d'estar en *cis* per poder tancar, als passos finals de la seqüència sintètica, l'anell C.

Un cop preparat **22**, la seva condensació amb el dianió de l'àcid fenilselenoacètic hauria de permetre la formació de **23**, molècula que ja presenta l'anell D de butenolida, essent aquest un intermedi molt avançat en la seqüència i que té tres dels quatre anells de l'estructura final (esquema 29).



Esquema 29: Transformacions necessàries per convertir **22** en **23**

2.2. Síntesi d'(1*RS*,3*SR*,8*aSR*)-3-(2-benziloxietil)indolizidina-1-carboxilat de metil, **19**

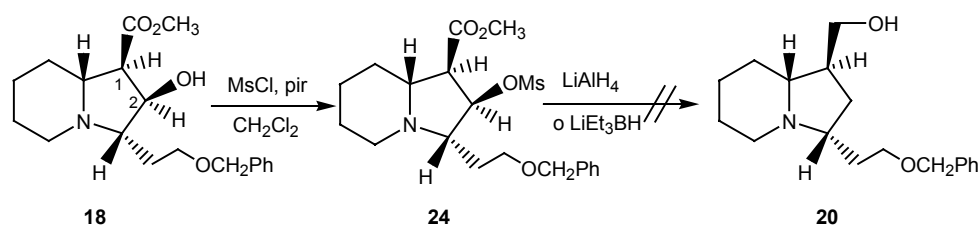
El següent esglaió en la seqüència era la reducció de l'alcohol secundari de la posició 2 de la indolizidina **18** a grup metilè (esquema 28). En general, la transformació d'un alcohol en l'hidrocarbur corresponent consisteix en una reducció indirecta que es pot realitzar per diferents mètodes. Un d'ells consisteix en el tractament del corresponent mesilat o tosilat amb LiAlH_4 o LiEt_3BH . Una segona alternativa seria la deshidratació de l'alcohol a olefina i posterior hidrogenació catalítica de la mateixa. Aquesta darrera metodologia no seria aplicable al nostre producte de partida **18**, ja que en la posterior hidrogenació es podria desprotegir l'èter benzílic present a la molècula.

Una tercera alternativa seria la desoxigenació de Barton-McCombie,⁴⁵ que dona bons rendiments en el cas d'alcohols secundaris.⁴⁶ El procediment consisteix en el tractament de l'alcohol amb 1,1'-tiocarbonildiimidazole (TCDI) per obtenir el derivat tiocarbonílic i posterior reducció del mateix amb hidrur de tributilestany en presència de l'iniciador de radicals 2,2'-azobisisobutironitril (AIBN). Molts grups funcionals, com per exemple amines, amides, grups carbonil o epòxids, són estables en les condicions de la reacció.

En estudis previs a la realització de la present Tesi Doctoral, ja es va intentar assajar la ruta del mesilat **24** (esquema 30). Aquest procediment presentava *a priori* l'avantatge de reduir, en un sol pas, tant el grup mesilat com l'èster de la posició 1, obtenint directament la indolizidina **20**. Malgrat poder accedir al mesilat **24**, tots els intents de reducció d'aquest foren negatius.

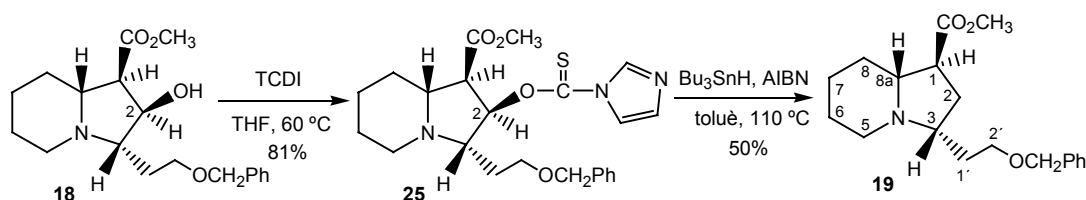
⁴⁵ Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 1574.

⁴⁶ Burke, S. D.; Danheiser, R. L. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis. Oxidizing and Reducing Agents*, Wiley, Chichester, **1999**, pag. 473.



Esquema 30: Intent de transformació de 18 en 20

En aplicar el procediment de Barton-McCombie en el nostre cas, la reacció de la indolizidina **18** amb TCDI, utilitzant THF com a dissolvent, va permetre aïllar el compost **25** (esquema 31) amb un rendiment del 81%. El posterior tractament amb Bu_3SnH i AIBN, utilitzant toluè com a dissolvent, va donar el producte desitjat **19** amb un 50% de rendiment. L'intermedi **25** i la indolizidina **19** van ser totalment caracteritzats mitjançant les seves dades espectroscòpiques, obtenint-se a més una anàlisi elemental correcta del compost **19**.



Esquema 31: Reducció de 18 a 19

La formació del compost **25** queda demostrada, entre d'altres, per l'absorció a δ 5.91 assignable al protó H-2 a l'espectre de ^1H -RMN i el senyal a δ 86.0 atribuïble al C-2 a l'espectre de ^{13}C -RMN. En el producte de partida, **18**, aquests dos nuclis absorbeixen a δ 4.15 i 75.9, respectivament. Per tant, aquest considerable desplaçament a camps més baixos demostra la formació del derivat tiocarbonyl. La presència de tres singlets a δ 8.20, 7.47 i 6.94 a l'espectre de ^1H -RMN demostra la incorporació de l'anell d'imidazole. A més, s'han enregistrat els espectres DEPT, COSY i correlació $^1\text{H}/^{13}\text{C}$, el que ha permès assignar pràcticament totes les absorcions de protó i carboni.

En el cas del producte **19**, també s'han enregistrat els espectres DEPT, COSY i correlació $^1\text{H}/^{13}\text{C}$, el que ha permès assignar de manera inequívoca totes les absorcions de protó i carboni. A continuació es descriu detalladament l'assignació de les absorcions corresponents a aquest compost.

A la figura 9 es mostra l'espectre de ^1H -RMN de **19**. El multiplet a δ 7.30 i els dos dobles a δ 4.48 i 4.44 són assignables als protons aromàtics i al grup metilè de l'èter benzílic, respectivament. Les següents absorcions a camps més alts, δ 3.65 i 3.53-3.43 corresponen als protons α -oxigen del grup metoxi i del grup metilè en posició 2', respectivament. Els darrers protons correlacionen a l'espectre COSY (figura 10) amb les absorcions, en forma de multiplet, a δ 2.07 i 1.56-1.40, que, per tant, són atribuïbles als dos protons diastereotòpics del grup metilè en posició 1'. L'assignació dels protons restants, que són tots els del sistema de la indolizidina, ha estat efectuada a partir del senyal en forma de doblet ample a δ 3.10, característic del protó α -nitrogen H-5 equatorial i per la correlació

a l'espectre COSY d'un dels dos protons 1' amb l'absorció en forma de quadruple doblet a δ 2.36, que s'ha d'atribuir al protó H-3. Aquest últim senyal correlaciona amb el doble doblet a δ 2.12 i amb el multiplet a δ 1.79-1.65, senyals corresponents als dos protons H-2, que, a la vegada, presenten senyal creuat amb el triple doblet a δ 2.53 atribuïble al protó H-1. Aquest darrer protó presenta, a més, correlació amb el senyal a δ 2.04, assignable al protó H-8a.

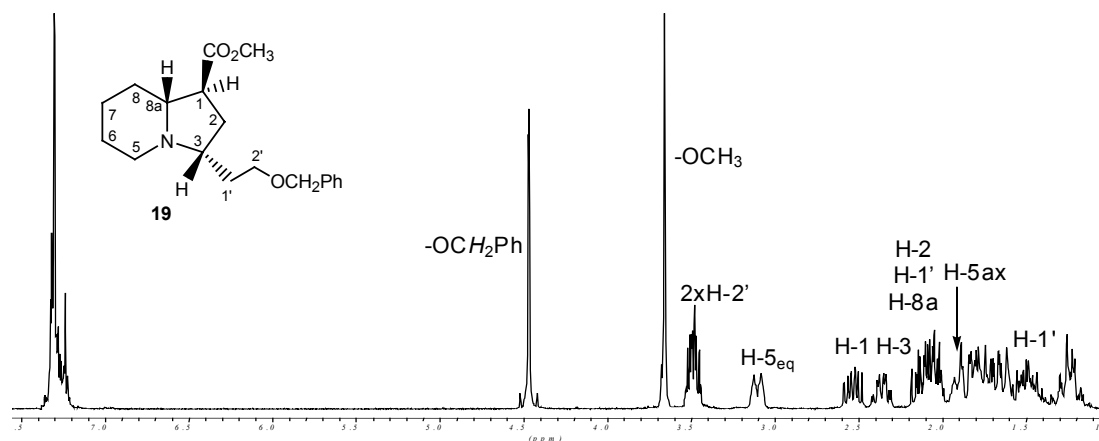


Figura 9: Espectre de ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) de **19**

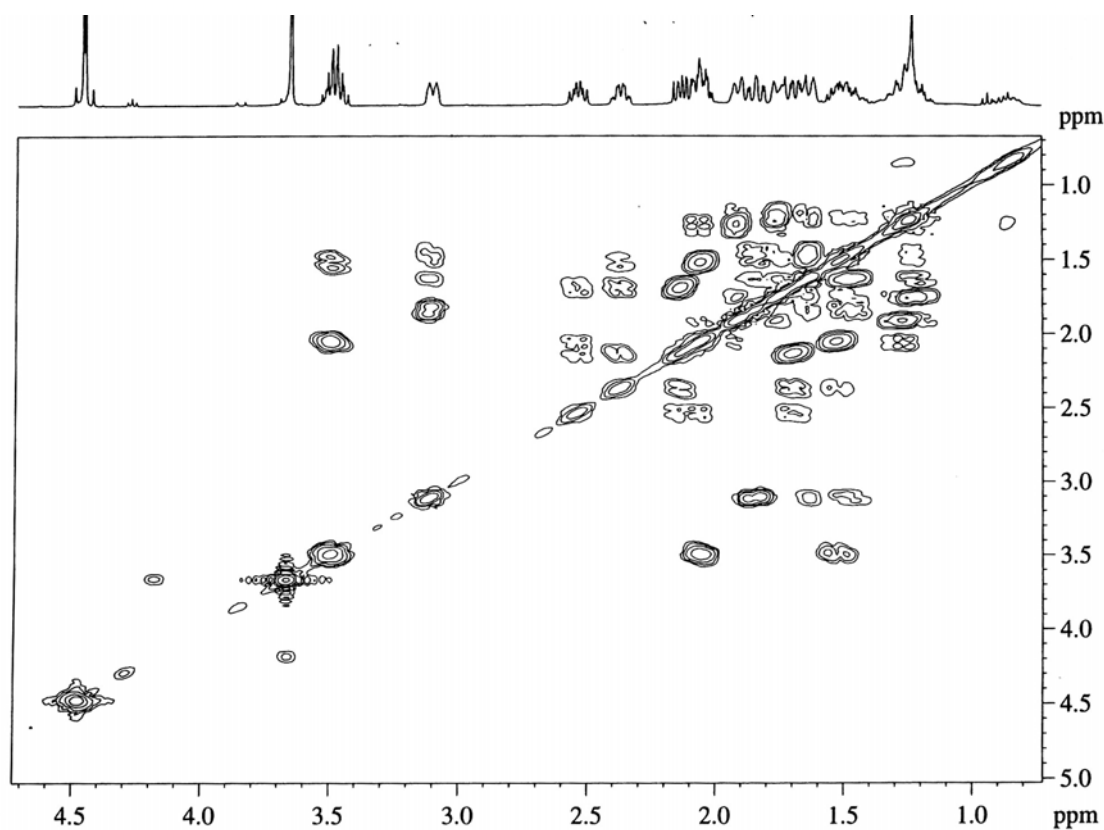


Figura 10: Espectre COSY (400 MHz, CDCl_3) de **19**

L'absorció a δ 3.10 correlaciona amb un triple doblet a δ 1.83, amb un doblet ample a δ 1.63 i amb un multiplet a δ 1.56-1.40, que assignem als protons H-5 axial, H-6 equatorial i H-6 axial, respectivament. A partir dels dos protons H-6 i el protó H-8a s'identifiquen, també mitjançant l'espectre COSY, les quatre absorcions corresponents als protons H-7 i H-8, respectivament.

Un cop interpretat l'espectre de protó, es poden assignar les absorcions de l'espectre de ^{13}C -RMN amb l'ajuda dels espectres DEPT (figura 11) i correlació $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ (figura 12). L'absorció a δ 175.1 s'assigna al carboni carboxílic i a la zona entre δ 140-127 absorbeixen els quatre carbonis de l'anell aromàtic. El senyal a δ 72.9 correlaciona amb els senyals de protó a $\delta \approx 4.4$ i s'ha d'atribuir al carboni benzílic. Les absorcions a δ 68.2, 61.9, 51.6 i 47.0 presenten la mateixa fase a l'espectre DEPT i correlacionen a l'espectre $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ amb els senyals de protó a δ 2.04, 2.36, 3.65 i 2.53, per la qual cosa s'assignen a C-8a, C-3, $-\text{OCH}_3$ i C-1, respectivament. Les restants sis absorcions a δ 67.9, 51.2, 33.1, 30.4, 25.1 i 24.1 tenen la mateixa fase a l'espectre DEPT, però oposada a l'anterior i, per tant, corresponen als set grups metilè que falten per assignar. El senyal a δ 33.1 correlaciona clarament amb quatre absorcions de protó assignades anteriorment als protons H-2 i H-1'. Per tant, els carbonis C-2 i C-1' són isocrons. Finalment, les restants cinc absorcions es poden assignar a C-2', C-5, C-8, C-6 i C-7, respectivament, per ordre decreixent de valor de δ .

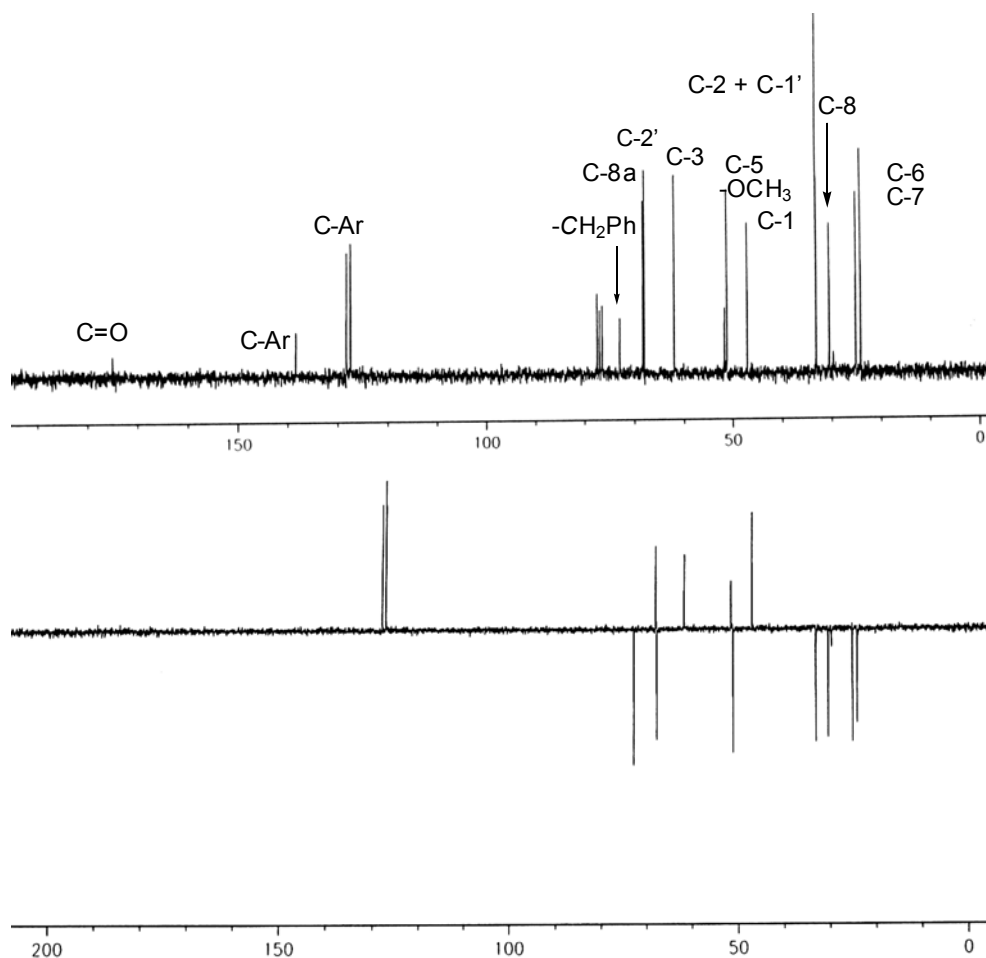


Figura 11: Espectres de ^{13}C -RMN i DEPT (100 MHz, CDCl_3) de 19

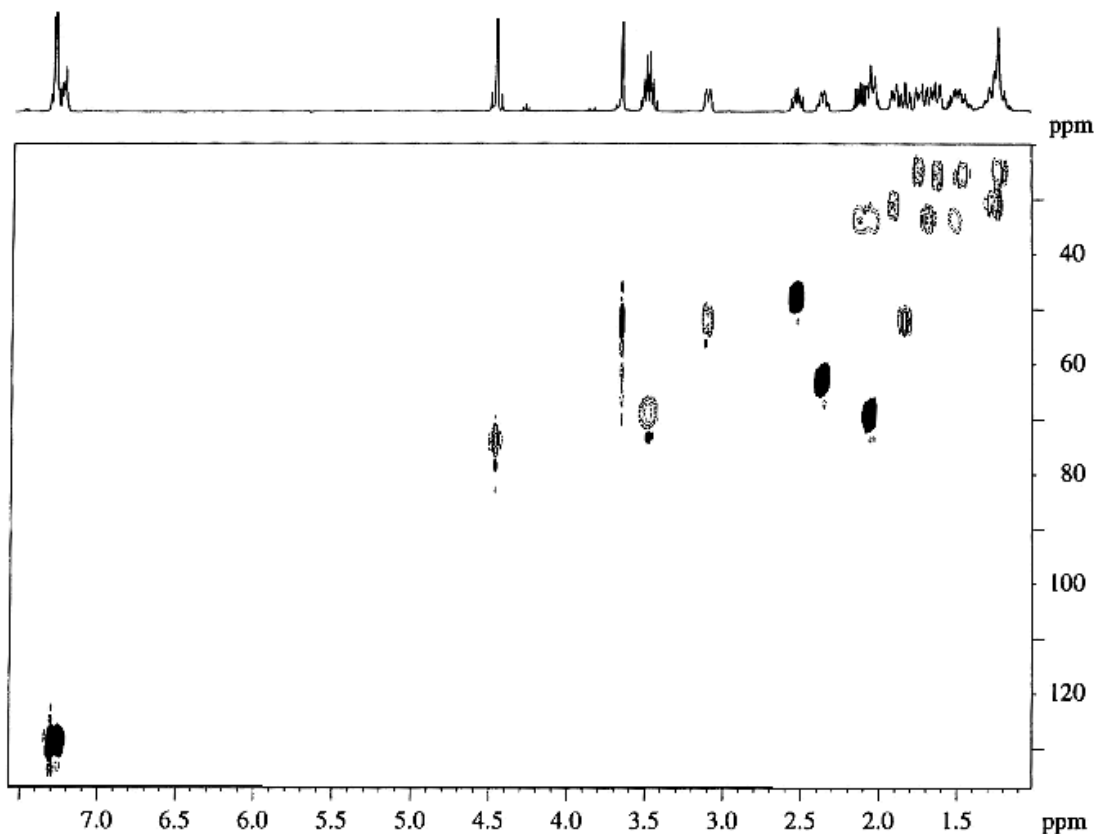


Figura 12: Espectre de correlació $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ (400 MHz, CDCl_3) de **19**

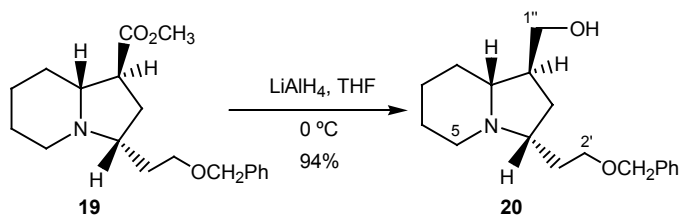
Una metodologia anàloga ha estat emprada per la interpretació dels espectres d'RMN dels compostos que presenten estructura d'indolizidina durant tot aquest treball.

2.3. Síntesi de (3*RS*,8*aRS*)-3-(2-benziloxietil)-1-metilenindolizidina, **21**

El següent objectiu de la seqüència sintètica (esquema 28) era la formació de la metilenindolizidina **21**, que presenta un doble enllaç exocíclic, fàcilment isomeritzable a posicions endocícliques, fet que calia evitar.

Per assolir aquesta transformació, el primer pas fou la reducció del grup ester a alcohol, essent l'hidrur d'alumini i liti el primer agent reductor assajat. Així, quan el carboxilat **19** es tractà amb aquest hidrur a baixa temperatura, es va obtenir un únic producte sòlid amb un rendiment del 94% i que va ser identificat com (1*RS*,3*SR*,8*aSR*)-3-(2-benziloxietil)-1-hidroximetilindolizidina, **20** (esquema 32). El producte va ser caracteritzat per les seves dades espectroscòpiques i es va obtenir una anàlisi elemental correcta del mateix. La desaparició del grup ester queda evidenciada als espectres de ^1H - i ^{13}C -RMN per l'absència d'absorcions a les zones $\delta \approx 3.70$ i $\delta \approx 175$, respectivament. La presència d'un nou grup hidroximetilè queda demostrada a l'espectre de ^1H -RMN per la presència de dos dobles doblats a δ 3.60 i 3.51. La resta de l'estructura va ser elucidada seguint una metodologia anàloga a la descrita a l'apartat anterior, iniciant l'anàlisi a partir dels quatre protons α -oxigen, H-1'' i H-2', i del

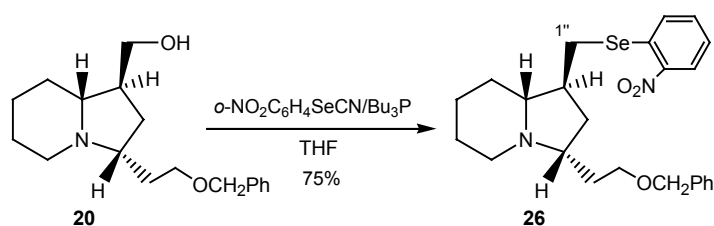
protó H-5 equatorial, que absorbeix clarament a δ 3.11, en forma de doblet ample. De l'espectre d'infraroig destaca la banda ampla deguda a la presència d'un grup hidroxil a 3277 cm^{-1} .



Esquema 32: Reducció de **19** a **20**

Com ja ha estat mencionat, la deshidratació formal de l'alcohol **20** a l'olefina **21** havia de realitzar-se en condicions experimentals el més suau possibles per tal d'evitar la isomerització del doble enllaç a posicions endocícliques. La corresponent recerca bibliogràfica ens va portar a utilitzar el mètode descrit per Grieco i col·laboradors,⁴⁷ que suposa la formació d'un seleniür d'alquil aril. Aquesta metodologia és específica per alcohols primaris i consisteix, en primer lloc, en el tractament del mateix amb selenocianur d'*o*-nitrofenil, seguit de l'oxidació a selenòxid amb aigua oxigenada i posterior eliminació d'àcid arilselenènic.

Al fer reaccionar l'alcohol primari **20** amb *o*-NO₂C₆H₄SeCN en presència de Bu₃P, utilitzant THF com a dissolvent, s'obtingué el selenoderivat **26** amb un rendiment del 75% (esquema 33). El mecanisme proposat pels autors per la formació del derivat de seleni⁴⁸ suposa la formació d'una sal de selenofosfoni, que reacciona amb l'alcohol, donant una sal d'oxafosfoni. L'anió de seleni format reacciona amb aquesta darrera espècie, generant el corresponent seleniür d'alquil aril i òxid de tributilfosfina.



Esquema 33: Obtenció de la indolizidina **26** a partir de **20**

La formació del derivat de seleni **26** queda demostrada al seu espectre de ¹H-RMN per la presència d'un doblet a δ 8.25, que evidencia la presència de l'anell aromàtic pobre en electrons del grup nitrofenil. A més, les absorcions a camps més alts, δ 3.09 i 2.71, dels protons diastereotòpics del grup metilè C-1'', respecte a l'alcohol de partida, δ 3.60 i 3.51, estan d'acord amb la formació d'un nou

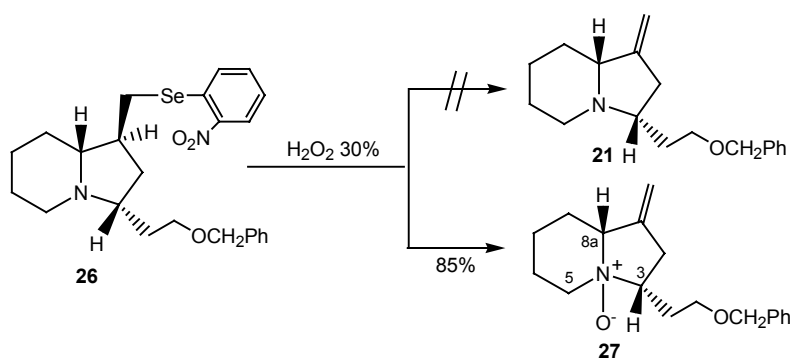
⁴⁷ Grieco, P. A.; Gilman, S.; Nishizawa, M. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1485.

⁴⁸ El mecanisme proposat pel grup de Grieco és el següent:



enllaç C-Se. A l'espectre de ^{13}C -RMN també s'observa un gran apantallament del carboni C-1'', δ 30.2, respecte a l'alcohol de partida **20**, δ 65.0. En aquest cas, també s'han enregistrat els espectres DEPT, COSY i correlació $^1\text{H}/^{13}\text{C}$, el que ens ha permès assignar les absorcions de tots els nuclis de carboni. Cal indicar que també s'ha obtingut una anàlisi elemental correcta de **26**.

El mètode convencional per transformar el selenoderivat en l'olefina corresponent és l'oxidació del mateix a selenòxid amb aigua oxigenada a 0 °C, seguit de l'eliminació del corresponent àcid selenènic a temperatura ambient. Quan es va sotmetre el compost **26** a aquestes condicions, es va aïllar un producte, les dades espectroscòpiques del qual evidenciaven la presència del doble enllaç terminal, però en el que les absorcions dels protons α -nitrogen apareixien a l'espectre de ^1H -RMN a camps més baixos respecte al producte de partida. Aquest producte s'aïllà amb un 85% de rendiment i ha estat identificat com *N*-òxid de (3*RS*,8a*RS*)-3-(2-benziloxietil)-1-metilenindolizidina, **27** (esquema 34).



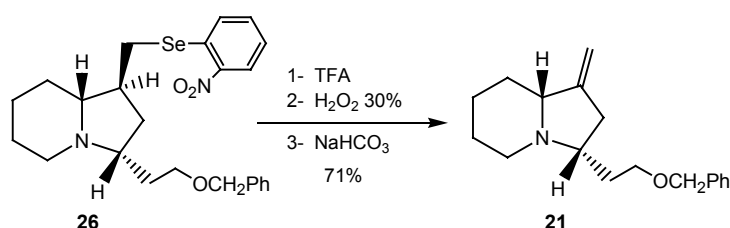
Esquema 34: Formació de l'*N*-òxid **27**

Els protons olefínics absorbeixen com a quadruplets a δ 5.03 i 4.91, sense poder determinar quins són els protons a llarga distància amb els quals s'acoblen. Havent-se enregistrat els espectres DEPT, COSY i correlació $^1\text{H}/^{13}\text{C}$, s'han pogut assignar també la majoria de les absorcions de protó i carboni. A la taula 1 es recullen les absorcions corresponents als protons i carbonis α -nitrogen del compost **27** i es comparen amb les dels productes prèviament descrits **19**, **20** i **26**. Es posa de manifest el desapantallament dels protons H-3 i H-5 en el cas de **27** respecte als altres compostos, amb valors que oscil·len entre 0.4 i 1 ppm. En el cas del protó H-8a, aquesta diferència és més gran, però cal considerar que es tracta d'un protó que a més a més està en posició al·lílica al producte **27**, cosa que no succeïa amb els altres compostos. Pel que fa a les absorcions de carboni, també s'observa un desapantallament al voltant de 10 ppm dels carbonis en posicions 3, 5 i 8a. Totes aquestes observacions són les que ens portaren a assignar l'estructura d'*N*-òxid al compost **27**.

	δ H-3	δ H-5eq	δ H-5ax	δ H-8a	δ C-3	δ C-5	δ C-8a
19	2.36	3.10	1.83	2.04	61.9	51.2	68.2
20	2.22	3.11	\approx 1.80	\approx 1.70	61.7	51.4	68.2
26	2.34	3.10	\approx 1.80	\approx 1.70	61.4	51.3	71.3
27	\approx 3.50	\approx 3.50	2.78	\approx 3.50	73.0	61.7	78.0
21	\approx 2.30	3.17	\approx 1.90	\approx 2.30	61.3	51.2	68.2

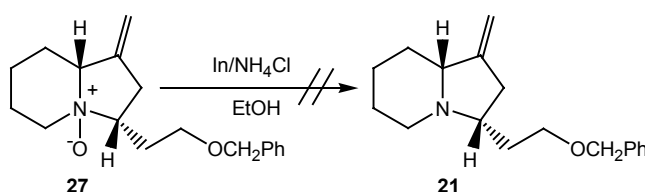
Taula 1: Absorcions corresponents als protons i carbonis α -nitrogen dels productes **19**, **20**, **26**, **27** i **21**

Amb aquest resultat, el següent experiment es va dur a terme protegint l'àtom de nitrogen fent la sal d'amoni quaternari amb àcid trifluoroacètic. A l'igual que en el cas anterior, l'addició d'aigua oxigenada es va realitzar a 0 °C i la posterior eliminació de l'àcid selenènic va tenir lloc a temperatura ambient. D'aquesta reacció es va aïllar un producte amb característiques espectroscòpiques diferents a **27** i que es va poder identificar com l'olefina objectiu **21** (esquema 35), essent el rendiment del 71%. En el cas d'aquest nou producte aïllat, els valors dels desplaçaments químics dels protons i carbonis α -nitrogen (taula 1), demostraven que s'havia evitat la formació de l'*N*-òxid **27** i que es tractava de l'olefina **21**.



Esquema 35: Obtenció de l'olefina **21**

Simultàniament, es va intentar reduir l'*N*-òxid **27** a la corresponent indolizidina **21** seguint un mètode descrit a la bibliografia,⁴⁹ que consistia en el tractament de l'*N*-òxid amb indi en el si d'una dissolució saturada de clorur amònic en etanol a reflux. Quan l'*N*-òxid **27** es va fer reaccionar durant 3 hores en aquestes condicions (esquema 36), es van aïllar dos nous productes, però cap d'ells no corresponia, segons l'espectre de ¹H-RMN, a la indolizidina objectiu **21**. És per aquest motiu que no es va intentar esbrinar de quins possibles productes es tractava.



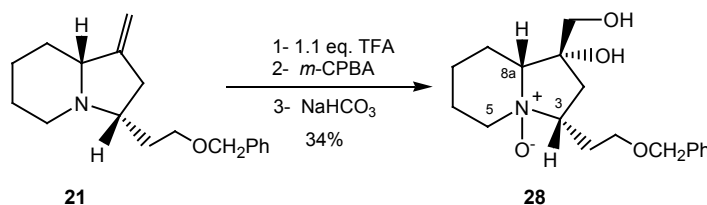
Esquema 36: Intent de reducció de l'*N*-òxid **27** a **21** amb indi

⁴⁹ Yadav, J. S.; Subba Reddy B. V.; Muralidhar Reddy, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2663.

2.4. Estudi de les oxidacions de la metilenindolizidina 21

2.4.1. Oxidacions de la indolizidina 21 amb àcid *m*-cloroperbenzoic

Recordant els esquemes 28 i 29 del present capítol, el pas següent era l'obtenció de l'epòxid **22**, que hauria de permetre, en etapes posteriors, la formació de l'anell D de butenolida dels alcaloides finals. Un dels mètodes més freqüentment utilitzats en la síntesi d'epòxids a partir d'olefines és la utilització d'àcid *m*-cloroperbenzoic com a agent oxidant. Tenint present la facilitat d'oxidació de l'amina terciària de l'anell d'indolizidina **21**, tal i com s'havia observat anteriorment de forma experimental, el primer assaig d'epoxidació de **21** es va realitzar protegint l'àtom de nitrogen, protonant-lo amb àcid trifluoroacètic. Així, de la reacció de **21** amb *m*-CPBA en presència de TFA, es va aïllar un nou producte amb un 34% de rendiment identificat, inesperadament, com *N*-òxid d'(1*RS*,3*RS*,8a*RS*)-3-(2-benziloxietil)-1-hidroxi-1-hidroxiimetilindolizidina, **28** (esquema 37).



Esquema 37: Formació de l'*N*-òxid **28**

La presència de l'*N*-òxid quedava demostrada, de nou, per les absorcions a camps baixos de tots els protons i carbonis α -nitrogen. A la taula 2 s'indiquen els desplaçaments d'aquests nuclis significatius per l'*N*-òxid **27** ja estudiat i pel nou producte **28**. Aquestes parelles de valors són prou similars, a excepció del protó H-8a, que en el cas de **28** no està en posició al·lílica, com per poder afirmar que s'havia produït la formació de l'*N*-òxid, malgrat haver treballat en presència de TFA.

	δ H-3	δ H-5eq	δ H-5ax	δ H-8a	δ C-3	δ C-5	δ C-8a
27	≈ 3.50	≈ 3.50	2.78	≈ 3.50	73.0	61.7	78.0
28	3.33	≈ 3.45	2.71	2.87	74.0	62.3	78.2

Taula 2: Absorcions de protons i carbonis α -nitrogen dels productes **27** i **28**

La confirmació definitiva de la formació de l'*N*-òxid **28** es va obtenir a l'enregistrar el seu espectre bidimensional N GHNMQC (*nitrogen gradient-enhanced hydrogen-nitrogen multiple quantum coherence*)⁵⁰ i comparar-lo amb el mateix tipus d'espectre, però de la indolizidina **18**. Aquests experiments bidimensionals permeten determinar el valor del desplaçament químic dels àtoms de nitrogen utilitzant l'abundància natural de ¹⁵N mitjançant acoblaments a llarga distància dels protons en posició β -nitrogen. En el cas de la indolizidina **18**, el valor de δ determinat és de 70.0 per

⁵⁰ Farley, K. A.; Bowman, P. B.; Brumfield, J. C.; Crow, F. W.; Duholke, W. K.; Guido, J. E.; Robins, R. H.; Sims, S. M.; Smith, R. F.; Thamann, T. J.; Vonderwell, B. S.; Martin, G. E. *Magn. Reson. Chem.* **1998**, *36*, 11.

l'acoblament amb els protons H-8eq i H-6eq, mentre que la δ de nitrogen per a **28** és de 135.0, mesurat per l'acoblament amb els mateixos protons. A la bibliografia es troben descrits diversos valors de desplaçament químic d'alguns *N*-òxids, estant aquests valors compresos entre δ 115-137.⁵¹ Per tant, era evident que l'àtom de nitrogen del nou producte **28** estava en forma d'*N*-òxid.

Per altra banda, tot i esperar la formació de l'epòxid, el derivat **28** no presentava aquesta funcionalització, tal i com evidenciaven els seus espectres de ¹H- i ¹³C-RMN. La presència de dos doblets a δ 3.58 i 3.47 a l'espectre de ¹H-RMN i d'un senyal a δ 65.7 a l'espectre de ¹³C-RMN indicaven clarament la presència d'un alcohol primari. Aquests valors eren gairebé idèntics als observats en el cas de l'alcohol **20**, δ 3.60, 3.51 i 65.0, respectivament.

Quedava per determinar la configuració relativa del nou centre estereogènic C-1. Amb aquesta finalitat es va enregistrar també l'espectre NOESY de **28**, en el que el protó H-8a (δ 2.87) presentava n.O.e. amb els protons H-7ax, H-8eq, H-5ax i els dos protons H-1'' (figura 13). Aquest resultat demostra que el grup hidroximetil està en posició *cis* respecte al protó H-8a. Per tant, les cadenes laterals en posicions 1 i 3 de la indolizidina es situen en *trans*.

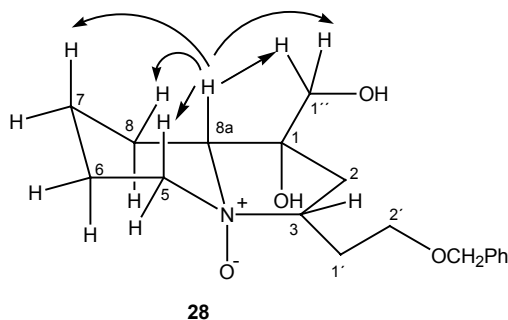


Figura 13: n.O.e.'s significatius del producte **28**

Una possible explicació a la formació del diol **28** seria que durant el procés de neutralització de l'àcid trifluoroacètic realitzat amb dissolució aquosa saturada de NaHCO₃, s'hidrolitzés l'epòxid per donar l'1,2-diol **28**.

El fet que l'epoxidació de **21** presentés una diastereoselectivitat tan elevada, havent-se aïllat exclusivament el diol **28**, derivat de l'oxidació de l'olefina terminal precisament per la cara de sota, la més impedida estèricament, ens va fer pensar que la transferència de l'àtom d'oxigen a l'olefina era, molt probablement, intramolecular des de l'*N*-òxid **27**.

En aquest punt cal tornar als esquemes **28** i **29**, en els que estava indicada l'estereoquímica relativa de les cadenes laterals en posicions 1 i 3 de la indolizidina necessària pels nostres objectius sintètics. Aquesta havia de ser *cis*, però, malauradament, l'estereoquímica del producte **28** no era l'adient. Malgrat això, en un pas posterior de la seqüència es podria assolir la configuració correcta d'aquest centre mitjançant una inversió del mateix. És per aquest motiu que encara es van realitzar experiments per intentar evitar la formació de l'*N*-òxid **28** i per realitzar la seva reducció a amina terciària.

⁵¹ Hadden, C. E.; Kaluzni, B. D.; Robins, R. H.; Martin, G. E. *Magn. Reson. Chem.* **1999**, *37*, 325.

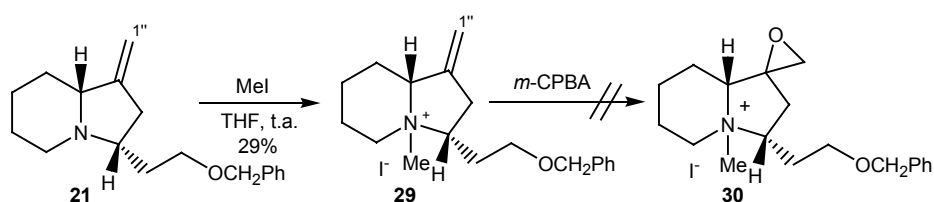
Per intentar evitar de nou l'oxidació de l'àtom de nitrogen es va realitzar una segona prova d'epoxidació de **21** amb *m*-CPBA, però utilitzant aquesta vegada 2 equivalents d'àcid trifluoroacètic. Els resultats obtinguts foren els mateixos, aïllant-se exclusivament el diol **28**, amb un rendiment molt similar.

A la bibliografia està descrit l'ús de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ com a àcid de Lewis no pròtic per protegir amines terciàries durant un procés d'oxidació d'olefines a epòxids.⁵² Encara es realitzà un altre intent per tal de preparar l'epòxid **22**, tractant **21** amb 1 equivalent de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ i 2 equivalents de *m*-CPBA. En aquest cas, no es va poder identificar cap producte amb estructura d'indolizidina a partir de l'espectre de ^1H -RMN.

En relació a l'intent de reducció de **28**, es va seguir un altre procés descrit a la bibliografia, que consistia en la reducció de l'*N*-òxid amb NaHSO_3 .⁵³ Quan es va tractar **28** amb una dissolució al 10% de NaHSO_3 , es va obtenir un cru de reacció del qual no es van poder identificar productes amb estructura d'indolizidina a partir de l'espectre de ^1H -RMN.

Ja per últim, es decidí protegir l'àtom de nitrogen de la indolizidina **21** amb un grup alquil i realitzar l'epoxidació amb *m*-CPBA sobre la corresponent sal d'amoni. En un primer intent, es va tractar **21** amb iodur de metil en el si de THF anhidre (esquema 38).⁵⁴ Al cru de la reacció, a partir de l'espectre de ^1H -RMN, s'evidencià la formació dels dos estereoisòmers del iodur de (3*RS*,8*aRS*)-3-(2-benziloxietil)-*N*-metil-1-metilenindolizidini, **29**, essent el rendiment de la reacció del 29%. La formació de **29** quedava demostrada per la presència, a l'espectre de ^1H -RMN, dels protons H-1'' a 5.30 i 5.19 ppm (estereoisòmer majoritari) i a 5.14 i 5.08 ppm (estereoisòmer minoritari) i del singlet a 2.64 ppm, corresponent al grup metil incorporat.

Però quan la sal d'indolizidini **29** es va tractar amb *m*-CPBA, utilitzant en un principi 1.1 equivalents d'oxidant, no es va apreciar la formació de l'epòxid **30**. Tot i l'addició continuada de *m*-CPBA fins a un total de 6 equivalents, les anàlisis per ^1H -RMN només van indicar la presència del producte de partida.



Esquema 38: Derivatització de **21** amb iodur de metil i posterior intent d'epoxidació de la sal d'amoni amb *m*-CPBA

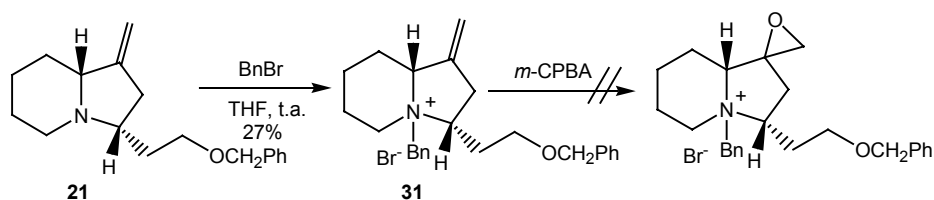
El segon intent de protegir l'àtom de nitrogen de **21** es va fer tractant aquesta indolizidina amb bromur de benzil en el si de THF anhidre (esquema 39).⁵⁴ D'aquesta reacció es va aïllar un únic estereoisòmer del bromur de (3*RS*,8*aRS*)-*N*-benzil-3-(2-benziloxietil)-1-metilenindolizidini, **31**, essent el rendiment de la reacció del 27%. La formació de **31** quedava evidenciada per la presència, a l'espectre de ^1H -RMN, de dos nous doblets, a 5.06 i 4.99 ppm, corresponents als protons benzílics.

⁵² Ferrer, M.; Sánchez-Baeza, F.; Messeguer, A.; Diez, A.; Rubiralta, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 293.

⁵³ Gleave, D. M.; Savall, B. M.; McWhorter, W. W. *Synth. Commun.* **1997**, 27, 2425.

⁵⁴ Soria, A. *Tesi Doctoral*, Universitat Autònoma de Barcelona, **1997**.

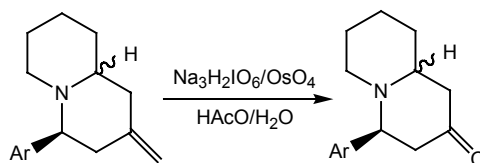
Es va tractar la sal d'indolizidini **31** amb *m*-CPBA, però, tot i l'addició progressiva de diversos equivalents de *m*-CPBA, les anàlisis del cru de reacció mitjançant $^1\text{H-RMN}$ varen indicar la presència del producte de partida inalterat.



Esquema 39: Derivatització de **21** amb bromur de benzil i posterior intent d'epoxidació de la sal d'amoni amb *m*-CPBA

2.4.2. Intents d'oxidació de la indolizidina **21** amb *para*-periodat sòdic i tetraòxid d'osmi

Amb els resultats obtinguts fins el moment, es decidí realitzar la recerca bibliogràfica de mètodes d'oxidació del doble enllaç de la indolizidina **21**. A la literatura estava descrita la utilització de *para*-periodat sòdic en quantitat estequiomètrica i tetraòxid d'osmi en quantitat catalítica, emprant àcid acètic com a dissolvent, per la transformació del doble enllaç exocíclic de quinolizidines al corresponent grup carbonílic,⁵⁵ essent els rendiments descrits en aquestes reaccions bastant elevats i els productes descrits molt similars als nostres (esquema 40).



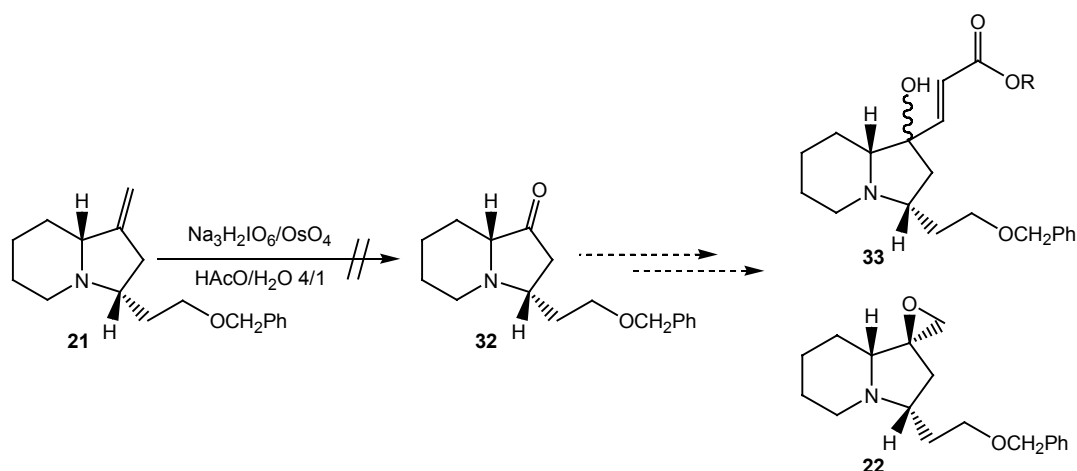
Esquema 40: Exemple d'oxidació d'olefina en presència d'una d'amina. Chalard *et al.*⁵⁵

Cal mencionar que, malgrat que la cetona **32** (esquema 41) no posseeix la funció oxirànica inicialment desitjada, és un bon equivalent sintètic de l'epòxid **22** per continuar la ruta sintètica que ens havíem plantejat a l'inici de la present Tesi Doctoral, ja que existeixen diverses possibilitats de preparar l'epòxid **22** o l'intermedi **33** a partir de **32**.

A més, calia tenir present un fet important, i era que a la reacció descrita a la bibliografia s'utilitzava àcid acètic com a dissolvent. Això permetia la protecció de l'àtom de nitrogen durant el transcurs de la reacció.

Quan la metilenindolizidina **21** es va tractar amb 2.2 equivalents de $\text{Na}_3\text{H}_2\text{IO}_6$ i 0.034 equivalents de OsO_4 , utilitzant com a dissolvent una mescla $\text{HAcO}/\text{H}_2\text{O}$ 4/1, es va observar que, després de 5 hores de reacció, el producte de partida roman intacte. Quan **21** es va tractar en les mateixes condicions, però augmentant el temps de reacció fins a un total de 20 hores, es va observar, segons l'anàlisi del cru de reacció per $^1\text{H-RMN}$, la descomposició del producte de partida, no observant-se cap producte amb estructura d'indolizidina.

⁵⁵ Chalard, P.; Remuson, R.; Gelas-Mialhe, Y.; Gramain, J. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 4361.



Esquema 41: Intent de transformació de **21** en **32**

Es van realitzar altres proves, utilitzant en totes elles la mateixa quantitat de $\text{Na}_3\text{H}_2\text{IO}_6$, però variant la quantitat de OsO_4 i el temps de reacció. Així, del tractament de **21** amb $\text{Na}_3\text{H}_2\text{IO}_6$ i 0.35 equivalents de OsO_4 es van obtenir productes de descomposició, després de 5 hores de reacció. També es van obtenir productes de descomposició quan **21** va ésser tractat amb $\text{Na}_3\text{H}_2\text{IO}_6$ i 0.15 equivalents de OsO_4 , amb temps de reacció de 2 i 5 hores.

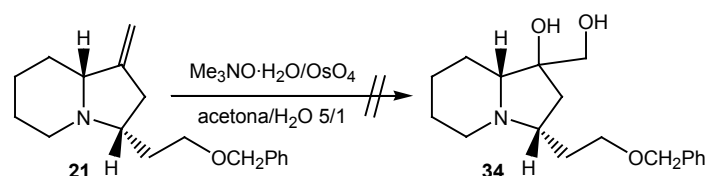
Per tant, tot i que a la bibliografia s'havien obtingut bons resultats utilitzant aquest mètode, en el cas de la indolizidina **21**, no semblava ser un mètode interessant a seguir, donades les dificultats de trobar unes condicions adients per a la reacció.

2.4.3. Intents de dihidroxilació del doble enllaç de **21** amb Me_3NO i OsO_4

La següent prova que es va realitzar, tenint ja l'experiència prèvia de la dificultat d'aconseguir resultats positius en reaccions d'oxidació de l'olefina **21**, va ser la dihidroxilació del doble enllaç d'aquesta. A la literatura estava descrita la utilització de Me_3NO i OsO_4 , emprant una mescla acetona/ H_2O 5/1 com a dissolvent, per la síntesi d'indolizidines polihidroxilades.⁵⁶ Cal destacar, però, que, en aquests casos, els precursors eren indolizidines amb dobles enllaços endocíclics, a diferència de la metilindolizidina **21**, que presenta un doble enllaç exocíclic.

Al primer assaig que es va realitzar es van emprar, inicialment, 1.3 equivalents de $\text{Me}_3\text{NO}\cdot\text{H}_2\text{O}$ i 0.0016 equivalents de OsO_4 . Cal destacar que la utilització del reactiu hidratat, $\text{Me}_3\text{NO}\cdot\text{H}_2\text{O}$, vingué condicionada perquè era el reactiu del qual disposàvem en aquell moment al nostre grup d'investigació, pensant *a priori* que aquest fet seria irrellevant per l'evolució de la reacció, ja que aquesta tenia lloc en medi aquós. Quan **21** es va tractar en aquestes condicions, es va obtenir un cru en el qual, segons una anàlisi per ^1H -RMN, s'observava la presència del producte de partida, **21**. Addicions progressives de OsO_4 no van permetre observar una evolució de la reacció, restant el producte de partida i no observant en cap dels casos senyals assignables al diol **34** (esquema 42).

⁵⁶ Carretero, J. C.; Gómez Arrayas, R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6000.

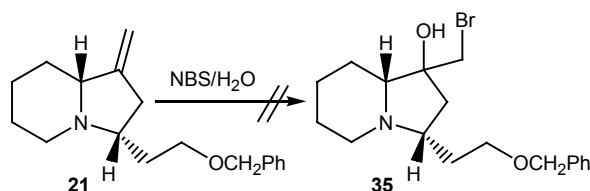


Esquema 42: Intent de dihidroxilació del doble enllaç de **21** amb $\text{Me}_3\text{NO}\cdot\text{H}_2\text{O}$ i OsO_4

Donat que la reacció amb $\text{Me}_3\text{NO}\cdot\text{H}_2\text{O}$ i OsO_4 deixava el producte de partida completament intacte, es va pensar que potser, tot i tractar-se d'una reacció en medi aquós, influïa el fet que el Me_3NO fos hidratat. Així, a la segona prova que es va realitzar es van utilitzar 1.3 equivalents de Me_3NO i 0.0035 equivalents de OsO_4 . L'anàlisi del cru de reacció per ^1H -RMN evidencià la descomposició del producte de partida. És per aquest motiu que al següent assaig es disminuï la quantitat de Me_3NO emprat, essent en aquest cas d'1.1 equivalent, però els resultats obtinguts varen ser els mateixos que en el cas anterior, observant-se la descomposició del producte de partida.

2.4.4. Intents de formació de la bromohidrina a partir del doble enllaç de **21**

El darrer intent de transformació de l'olefina **21** en algun intermedi sintètic a partir del qual es pogués accedir a l'epòxid **22** fou l'intent de formació de la corresponent bromohidrina, **35**.⁵⁷ A la literatura es troben reaccions descrites en aigua; en el nostre cas, però, l'elecció del dissolvent estava condicionada per la solubilitat del producte de partida. És per aquest motiu que en el primer assaig que es va realitzar, s'emprà una mescla $\text{CH}_3\text{CN}/\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ 5/5/1 i 1.0 equivalent d'*N*-bromosuccinimida (NBS), efectuant-se la reacció a temperatura ambient. L'anàlisi del cru de reacció mitjançant ^1H -RMN indicà la descomposició del producte de partida (esquema 43).



Esquema 43: Intent d'obtenció de la bromohidrina **35**

El segon assaig es va realitzar en condicions similars a les descrites anteriorment, però emprant aquesta vegada una barreja $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 1/1 com a dissolvent. En aquest cas, als 30 minuts de l'inici de la reacció ja s'observà la desaparició del producte de partida, segons un control per cromatografia en capa fina. Malauradament, l'anàlisi del cru mitjançant ^1H -RMN indicà la descomposició del producte de partida.

Al tercer i últim assaig que es va realitzar s'emprà com a dissolvent una barreja $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 1/1, però realitzant la reacció a $-15\text{ }^\circ\text{C}$. De la mateixa manera que en el cas anterior, l'anàlisi del cru mitjançant ^1H -RMN, 30 minuts després de l'inici de la reacció, indicà ja la descomposició del producte

⁵⁷ Guss, C. O.; Rosenthal, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 2549.

de partida. Per tant, en cap dels tres casos descrits en aquest apartat no es van obtenir els resultats esperats.

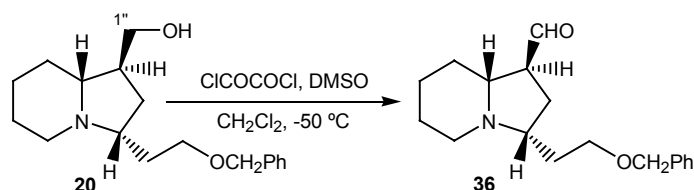
En aquest punt de la Tesi Doctoral, i amb els resultats exposats fins el moment com a evidències experimentals, es decidí continuar amb la ruta sintètica, però variant lleugerament l'estratègia que ens havíem plantejat en un principi, estratègia que postulava com a intermedi l'olefina **21**. Es decidí retrocedir uns passos en la seqüència sintètica i realitzar les possibles reaccions d'oxidació i incorporació dels dos àtoms de carboni necessaris per construir l'anell de butenolida sobre un altre intermedi, concretament l'alcohol **20**, que era el precursor sintètic de l'olefina **21**.

2.5. Obtenció d'(1*RS*,3*SR*,8*aSR*)-3-(2-benziloxietil)indolizidina-1-carbaldehid, **36**, i (*E*)- i (*Z*)-3-[(1*RS*,3*RS*,8*aRS*)-3-(2-benziloxietil)indolizidin-1-il]acrilat de metil, **37** i **38**

2.5.1. Obtenció d'(1*RS*,3*SR*,8*aSR*)-3-(2-benziloxietil)indolizidina-1-carbaldehid, **36**

La nova alternativa considerava l'oxidació de l'alcohol **20** al corresponent aldehyd **36** i la posterior reacció de Wittig del mateix amb metoxicarbonilmetilentrifenilfosforà per la construcció de l'esquelet de carboni adient per formar la butenolida D dels alcaloides objectiu.

Així doncs, l'alcohol **20** es féu reaccionar en condicions d'oxidació de Swern,⁵⁸ obtenint-se d'aquesta manera (1*RS*,3*SR*,8*aSR*)-3-(2-benziloxietil)indolizidina-1-carbaldehid, **36** (esquema 44). Degut a la inestabilitat de la majoria d'aldehyds, **36** es va fer reaccionar en la posterior reacció de Wittig sense més purificacions. Una part, però, es separà per tal de purificar-lo posteriorment en microcolumna de gel de sílice i caracteritzar-lo. La formació de **36** s'evidencià per la desaparició dels senyals a 3.60 i 3.51 ppm a l'espectre de ¹H-RMN, senyals corresponents als dos protons H-1'' de l'alcohol de partida, **20**, i per l'aparició del doblet a 9.62 ppm, desplaçament químic característic del grup aldehyd. Pel que fa a l'espectre de ¹³C-RMN, s'observà clarament la desaparició del carboni C-1'' de l'alcohol **20**, senyal que apareixia a 65.0 ppm, i l'aparició d'un senyal de carboni (tipus CH) a 202.3 ppm.



Esquema 44: Oxidació de l'alcohol **20** a l'aldehyd **36**

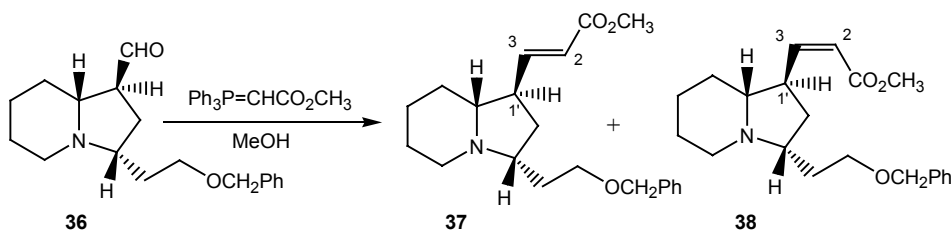
2.5.2. Obtenció d'(*E*)- i (*Z*)-3-[(1*RS*,3*RS*,8*aRS*)-3-(2-benziloxietil)indolizidin-1-il]acrilat de metil, **37** i **38**

Amb l'aldehyd **36** a les nostres mans, el següent pas que ens vam plantejar fou la reacció de Wittig amb metoxicarbonilmetilentrifenilfosforà, per tal d'allargar la cadena carbonada de la posició 1

⁵⁸ Mancuso, A. J.; Huang, S.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480.

de la indolizidina i ser capaços, en etapes posteriors, de formar l'anell de butenolida. És per aquest motiu que es volia afavorir la formació de l'olefina (*Z*) enfront l'olefina (*E*) i, per això, el dissolvent emprat va ser metanol.⁵⁹

Quan l'aldehid **36** es va fer reaccionar amb el fosforà citat en el si de metanol anhidre, a 0 °C, es va obtenir un cru en el qual s'observava la desaparició de l'aldehid de partida i l'aparició d'una mescla 3/1 de les olefines (*E*)- i (*Z*)-3-[(1*RS*,3*RS*,8*aRS*)-3-(2-benziloxietil)indolizidin-1-il]acrilat de metil, **37** i **38**, respectivament (esquema 45). El rendiment global de la reacció de Swern i la posterior reacció de Wittig va ser del 60%.



Esquema 45: Reacció de Wittig de l'aldehid **36** amb metoxicarbonilmetilentrifenilfosforà

A la figura 14 es mostra un espectre de ¹H-RMN d'una barreja 1/1 de les olefines **37** i **38**. A partir de la integració dels senyals dels protons olefínics de cadascuna d'elles, H-2 i H-3, es calcula la proporció d'aquestes olefines. Així, els protons olefínics de **37** absorbeixen a 6.81 ppm (H-3), en forma de doblet, amb una constant d'acoblament característica $J_{3,2}=15.8$ Hz i una altra $J_{3,1}=9.0$ Hz, i a 5.78 ppm (H-2), en forma de doblet. Per tant, la constant d'acoblament típica dels protons en *trans* indica que es tracta de l'olefina **37**. Els protons olefínics de **38** absorbeixen a 6.04 ppm (H-3), en forma de doblet, amb una constant d'acoblament característica $J_{3,2}=11.5$ Hz i una altra $J_{3,1}=10.0$ Hz, i a 5.79 ppm (H-2).

Mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice, s'aconseguí una mostra pura de l'olefina **37**. D'aquesta es van enregistrar els espectres de ¹H- i ¹³C-RMN, així com els espectres DEPT, COSY i la correlació ¹H/¹³C i es van assignar pràcticament tots els senyals corresponents als àtoms d'hidrogen i de carboni.

⁵⁹ Cardellach, J.; Estopa, C.; Font, J.; Moreno-Mañas, M.; Ortuño, R. M.; Sánchez-Ferrando, F.; Valle, S.; Vilamajó, L. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 2377.

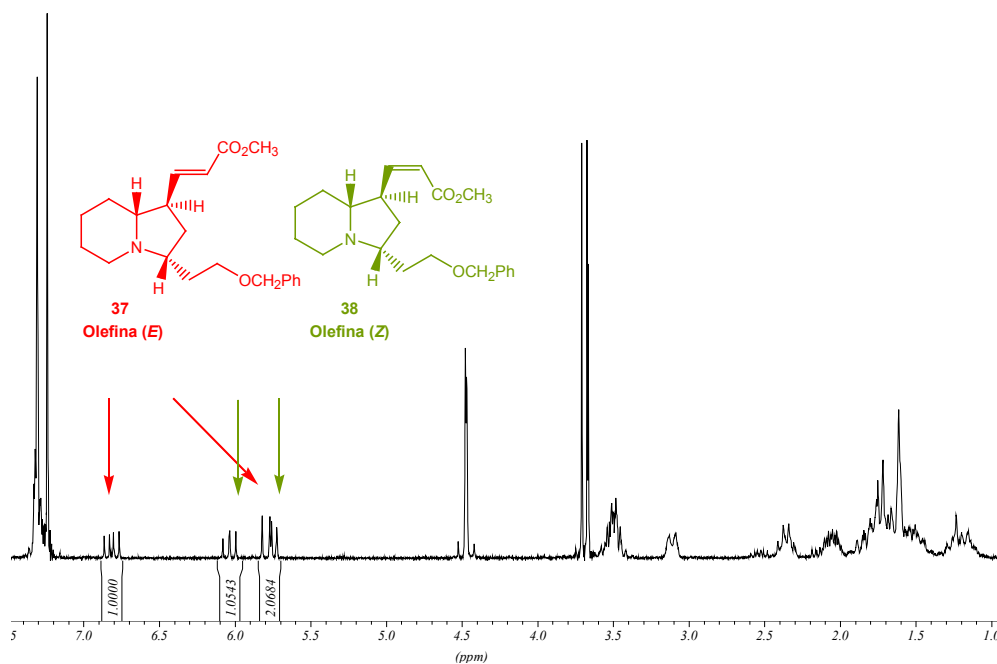


Figura 14: Espectre de ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) d'una barreja 1/1 de les olefines **37** i **38**

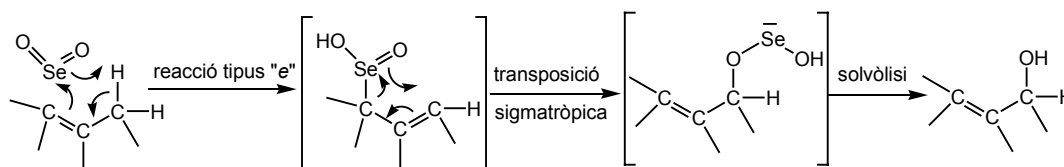
Tot i intentar afavorir la formació de l'olefina (*Z*) mitjançant la utilització de metanol com a dissolvent i fent la reacció a 0 °C, en tots els assajos realitzats, l'olefina (*Z*) fou minoritària. Per això, es va repetir aquesta reacció de Wittig, emprant una altra vegada metanol com a dissolvent, però escalfant la reacció a 40 °C. D'aquesta manera es volia veure si s'invertien les proporcions. De la reacció de l'aldehid **36** amb el fosforà en el si de metanol anhidre, a 40 °C, es va obtenir un cru en el qual s'observava l'aparició d'una mescla 3/1 de les olefines **37** i **38**, proporció idèntica al cas anterior. Tot i que les proporcions d'olefines no eren les inicialment desitjades per tal de poder formar la butenolida en etapes posteriors, es va decidir continuar la seqüència sintètica amb les proves d'oxidació sobre les fraccions de les quals disposàvem.

Per tancar l'anell D dels alcaloides finals necessitàvem incorporar la funció alcohol en el carboni 1 de l'heterocicle. Esperàvem que, en el moment de formar l'anell de butenolida, s'aconseguís isomeritzar també l'olefina (*E*) a la (*Z*) i així transformar les barreges de productes *E/Z* en la butenolida.

2.6. Intents d'hidroxilació de la posició al·lílica de **37** i **38**

En aquest moment el nostre objectiu va ser intentar la incorporació d'un grup hidroxil a la posició 1 de la indolizidina, que és una posició al·lílica de les olefines **37** i **38**. Un cop oxidada aquesta posició, caldria esperar que la formació de la butenolida no fos un problema experimental difícil de resoldre.

El diòxid de seleni és un reactiu molt emprat per l'oxidació al·lílica.⁶⁰ Els possibles productes de la reacció són compostos carbonílics, alcohols al·lílics o esters al·lílics, depenent de les condicions de la reacció. El mecanisme bàsic d'aquesta reacció consisteix en tres passos: una reacció tipus "e" amb el diòxid de seleni, una transposició sigmatròpica, en la que el doble enllaç torna a ocupar la seva posició inicial i, finalment, el trencament de l'èster de seleni obtingut (esquema 46). Si el producte que es vol obtenir és el corresponent alcohol al·lílic, com seria en el nostre cas, l'oxidació es pot dur a terme emprant dissolvents pròtics.

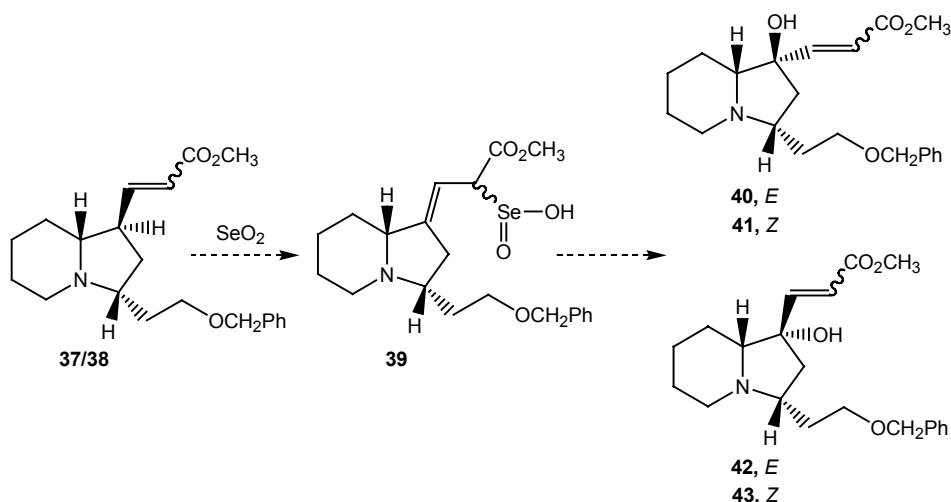


Esquema 46: Mecanisme de l'oxidació al·lílica d'alquens amb SeO_2

Així doncs, amb els resultats experimentals dels quals disposàvem fins el moment, en els que s'observaven seriosos problemes a l'hora d'oxidar selectivament un grup funcional de les indolizidines emprades en aquesta síntesi sense oxidar també l'àtom de nitrogen o descomposar el producte de partida, la utilització de diòxid de seleni com a agent oxidant de posicions al·líliques semblava una bona opció.

Com ja hem comentat anteriorment, les posicions relatives *trans* de les cadenes carbonades en les posicions 1 i 3 de les indolizidines **37** i **38** no són les adients per poder construir l'estructura dels alcaloides objectiu. Precisament, en aquesta oxidació de la posició al·lílica amb SeO_2 podríem corregir els problemes d'estereoquímica. Considerant el mecanisme indicat, en tractar la barreja d'olefines **37/38** amb SeO_2 es produeix la isomerització del doble enllaç a la posició exocíclica, intermedi **39**, en el que l'àtom de carboni de la posició 1 de l'anell d'indolizidina presenta hibridació sp^2 (esquema 47). A continuació, en produir-se la transposició sigmatròpica, aquest centre C-1 recupera la geometria tetraèdrica i, segons com sigui el control estèric d'aquesta reacció pericíclica, podem arribar a la hidroxiindolizidina amb les cadenes alifàtiques en *cis*, **40/41**, *trans*, **42/43**, o barreges d'ambdues.

⁶⁰ Burke, S. D.; Danheiser, R.L. *Handbook of Reagents of Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Chichester, **2000**, pag. 358.

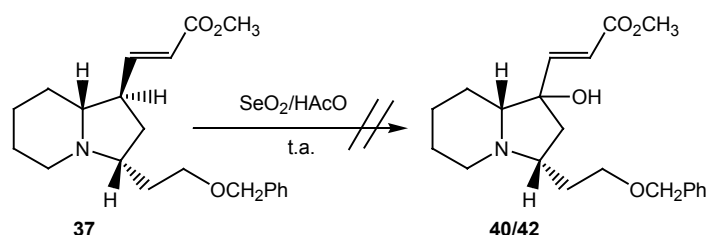


Esquema 47: Possible evolució de les olefines **37/38** en ésser tractades amb SeO_2

Calia esperar que la formació dels diastereòmers **40/41** estigués afavorida considerant els impediments estèrics: a l'estat de transició que porta a **42/43** el grup $\text{Se}=\text{O}$ s'ha d'aproximar a la posició 1 de la indolizidina per la mateixa cara que ocupa el substituent voluminos benziloxietil.

2.6.1. Utilitzant diòxid de seleni i àcid acètic com a dissolvent

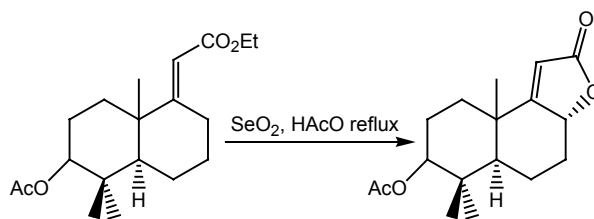
En el primer assaig que es va dur a terme, es va fer reaccionar, inicialment, la indolizidina **37** amb 1.1 equivalents de SeO_2 en el si d'àcid acètic a temperatura ambient (esquema 48). La utilització d'àcid acètic com a dissolvent presentava l'avantatge de protegir l'àtom de nitrogen. En una primera anàlisi del cru de reacció mitjançant $^1\text{H-RMN}$, 6 hores després de l'inici de la reacció, s'observà la presència del producte de partida. És per això que al cru de reacció s'addicionaren fins a un total de 4.4 equivalents de SeO_2 i es va deixar reaccionant durant 2 dies a temperatura ambient, fent progressives anàlisis mitjançant $^1\text{H-RMN}$, però en tots els casos només s'observà la presència del producte de partida.



Esquema 48: Intent d'hidroxilació al·lílica de **37** amb SeO_2 a temperatura ambient i àcid acètic com a dissolvent

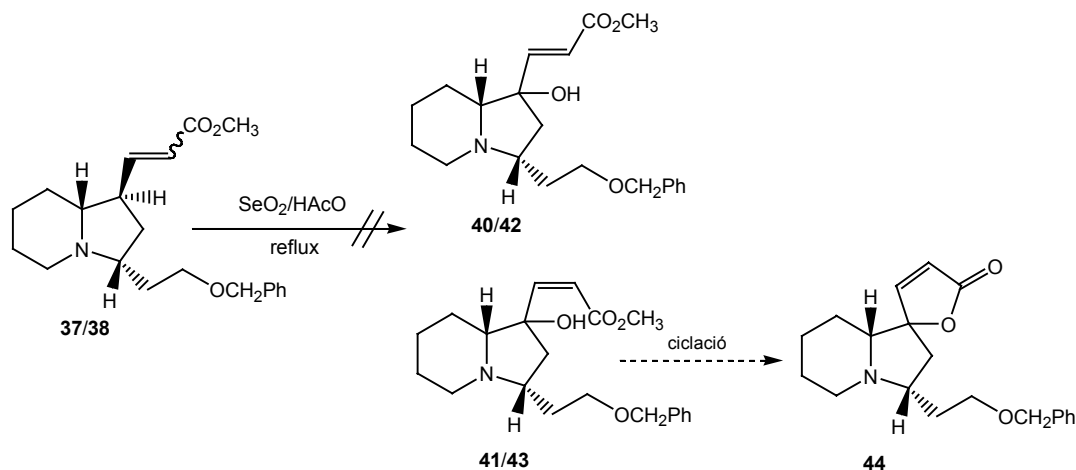
A la literatura estava descrita la formació directa de la lactona quan l'olefina emprada presentava una configuració *cis*. En aquest cas, s'utilitzava àcid acètic com a dissolvent, però a temperatura de reflux (esquema 49).⁶¹

⁶¹ Danieli, N.; Mazur, Y.; Sondheimer, F. *Tetrahedron Lett.* **1961**, *9*, 310.



Esquema 49: Exemple de formació directa de la lactona. Danieli *et al.*⁶¹

El segon intent d'hidroxilació al·lílica es va realitzar amb una mescla 1/0.7 de les olefines **37** i **38**. Tal i com estava descrit a la bibliografia citada, la hidroxilació al·lílica de l'olefina *cis* **38** hauria de donar com a productes de reacció els alcohols **41/43** o, en el cas de ciclació d'aquests, la lactona **44** (esquema 50). Es van emprar, inicialment, 1.4 equivalents de SeO_2 i àcid acètic glacial com a dissolvent, a temperatura de reflux. La primera anàlisi del cru mitjançant $^1\text{H-RMN}$ mostrà la presència únicament del producte de partida. És per això que es van addicionar 1.4 equivalents més de SeO_2 i la corresponent anàlisi del cru mitjançant $^1\text{H-RMN}$ després de 2 hores evidencià la descomposició total del producte de partida, no observant-se a l'espectre de $^1\text{H-RMN}$ cap senyal assignable ni a les olefines **40-43** ni a la lactona **44**.



Esquema 50: Intent d'hidroxilació al·lílica d'una barreja de **37** i **38** amb SeO_2 a temperatura de reflux i àcid acètic glacial com a dissolvent

2.6.2. Utilitzant diòxid de seleni i metanol com a dissolvent

La utilització d'àcid acètic com a dissolvent no havia donat bons resultats. Per aquest motiu es va decidir repetir la reacció, utilitzant metanol com a dissolvent.

Quan l'olefina **37** es va fer reaccionar amb 1.1 equivalents de SeO_2 en el si de metanol anhidre, es va aïllar un producte nou, les dades espectroscòpiques del qual evidenciaven la presència de l'estructura d'indolizidina, del sistema olefínic i del protó al·lílic de la posició 1 de la indolizidina, H-1', però en el què els senyals de protó i carboni estaven lleugerament desplaçats respecte al producte de partida. La presència d'aquest protó al·lílic era evident a l'espectre de $^1\text{H-RMN}$. El protó olefínic més desapatallat presentava una multiplicitat de doblet, amb una constant d'acoblament

característica d'un doble enllaç *trans*, $J \approx 15.7$ Hz, i una altra de 9.0 Hz. Aquesta última havia de ser una constant vicinal i no a llarga distància.

La presència, a l'espectre de ^1H -RMN, al voltant de 3.0 ppm del protó al·lílic, H-1' (figura 15), assignat a partir de l'acoblament creuat amb el protó H-3 al corresponent espectre bidimensional COSY, mostrava que aquesta posició no estava oxidada i que no havíem assolit el nostre objectiu sintètic de preparar **40/42**. Finalment, el senyal del carboni corresponent, a 43.6 ppm, C-1', assignat a partir de l'espectre bidimensional de correlació $^1\text{H}/^{13}\text{C}$, apareixia, a l'espectre DEPT, com a carboni tipus CH, i no com a carboni quaternari (figura 16).

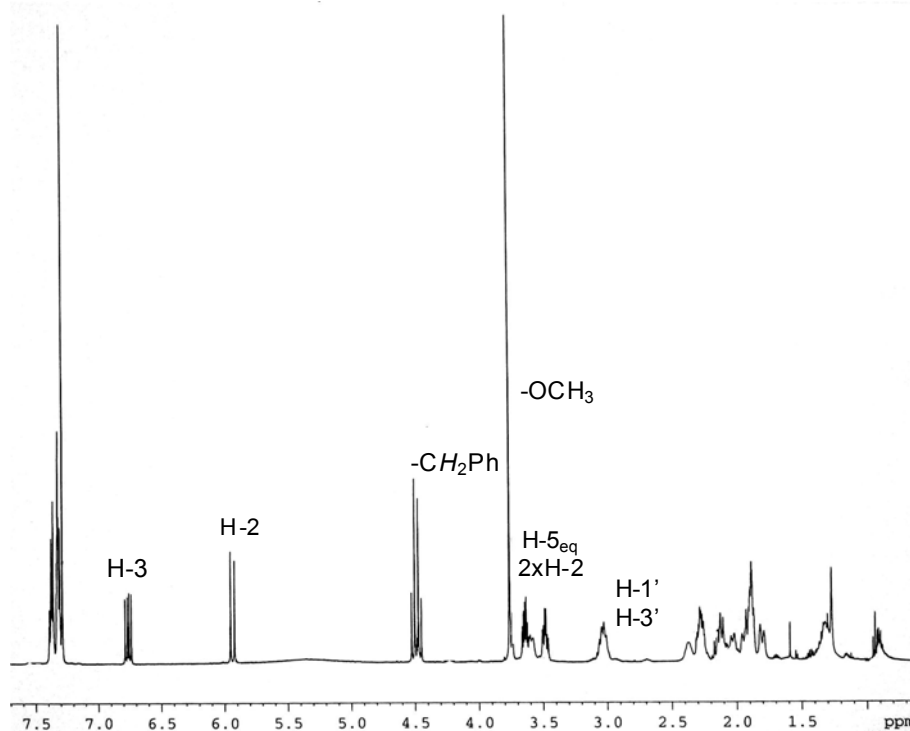


Figura 15: Espectre de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) del producte d'oxidació de l'olefina **37** amb SeO_2 en el si de metanol

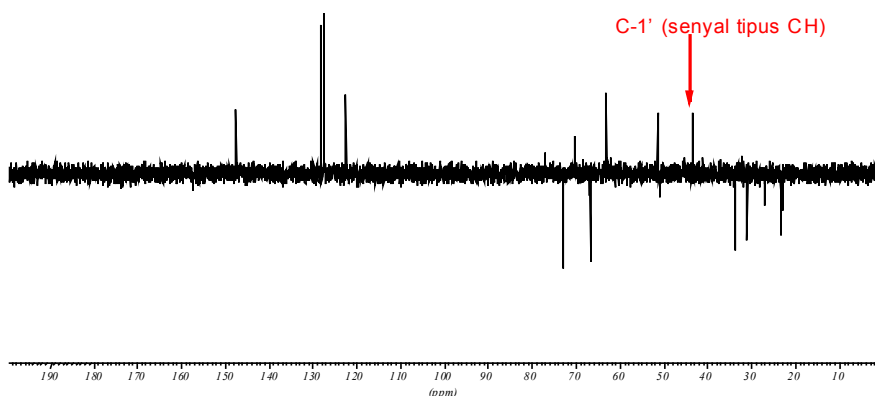


Figura 16: Espectre DEPT (62.5 MHz, CDCl_3) del producte d'oxidació de l'olefina **37** amb SeO_2 en el si de metanol

Però, tot i que la posició H-1' no estigués oxidada, era evident que el producte de partida de la reacció, l'olefina **37**, havia patit alguna transformació, ja que, per una banda, mitjançant cromatografia

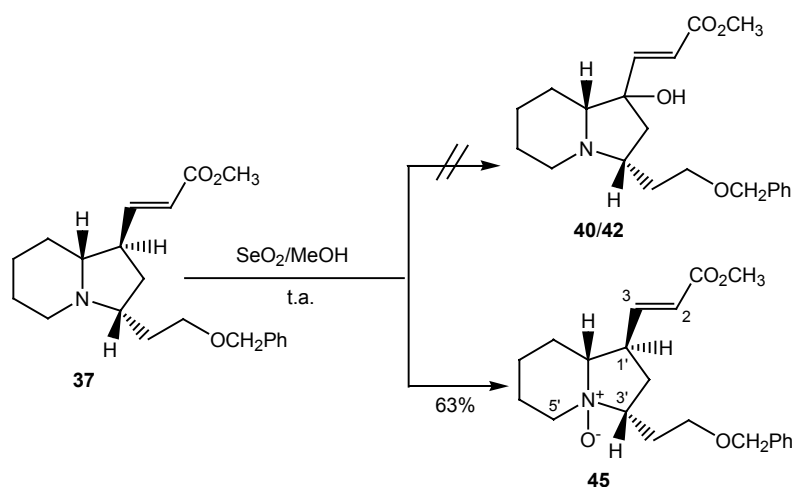
en capa fina, s'observava una taca que presentava un R_f diferent al del producte de partida, i per altra, els espectres de ^1H - i ^{13}C -RMN eren diferents als de **37**. A la taula 3 es mostren alguns desplaçaments químics de protó i carboni característics de **37** i del producte obtingut en aquesta oxidació.

	δ H-3	δ H-2	δ H-5' _{eq}	δ H-1'/H-3'	δ C-3	δ C-2	δ C-5'	δ C-1'	δ C-3'
37	6.81	5.78	3.10	2.45-2.28	150.5	121.0	51.4	45.7	61.9
Prod. oxid. SeO ₂ /MeOH	6.71	5.89	3.54	3.08-2.92	147.5	122.8	51.2	43.6	63.4

Taula 3: Desplaçaments químics de diferents protons i carbonis de **37** i del producte d'oxidació de **37** amb SeO₂ en el si de MeOH

Tal i com es pot observar si es compara cada parella de desplaçaments químics, les diferències no són gaire significatives en la majoria dels casos, a excepció del protó H-5'_{eq}, que passa de δ 3.10 a δ 3.54 i l'absorció corresponent als protons H-1' i H-3'. Precisament, aquests tres protons, que estan desapantallats, ocupen posicions α -nitrogen. Les diferències en les absorcions de carboni són en tots els casos petites.

Si recordem els apartats 2.3. i 2.4.1. de la present Tesi Doctoral, ja havíem observat l'oxidació de l'àtom de nitrogen quan intentàvem formar un selenòxid o epoxidar el doble enllaç de l'olefina **21**. Si mirem les taules 1 i 2 observem que en aquells casos, les diferències entre els desplaçaments químics dels protons i carbonis α -nitrogen dels *N*-òxids i de les corresponents indolizidines eren, aproximadament, de l'ordre entre 1-10 ppm, respectivament. La situació aquí és clarament diferent, essent les diferències només de 0.5 ppm, en el cas de l'espectre de ^1H -RMN i molt petites en el cas de l'espectre de ^{13}C -RMN. Malgrat això, la única estructura que sembla raonable per aquest nou producte aïllat és la de l'*N*-òxid **45**, que s'hauria obtingut amb un 63% de rendiment (esquema 51).



Esquema 51: Assignació temptativa del producte format en la reacció de **37** amb SeO₂ en el si de metanol

2.6.3. Utilitzant diòxid de seleni i hidroperòxid de *tert*-butil

Encara vàrem realitzar un darrer intent d'oxidació de la posició al·lílica utilitzant SeO_2 en presència d'hidroperòxid de *tert*-butil (TBHP), tal i com s'havia trobat descrit a la bibliografia.⁶² El sistema format per SeO_2 /TBHP és molt efectiu per la inserció d'oxigen en sistemes al·lílics,⁶³ essent les condicions de l'oxidació més suaus que amb la utilització exclusiva de SeO_2 , ja que, en aquest últim cas, s'utilitza una quantitat estequiomètrica (o excés) de diòxid de seleni, mentre que emprant TBHP, la quantitat de diòxid de seleni emprat és catalítica, utilitzant TBHP en quantitat estequiomètrica. Els rendiments publicats a la bibliografia són elevats, inclús amb sistemes poc reactius enfront les condicions tradicionals.⁶⁴ Sharpless i Umbreit⁶⁵ descriuen com a sistema oxidant molt efectiu, l'ús de 0.5 equivalents de SeO_2 i 2 equivalents de TBHP, utilitzant clorur de metilè com a dissolvent.

Quan l'olefina **37** es va tractar en aquestes condicions, es va aïllar un producte, les dades espectroscòpiques del qual eren idèntiques a les del producte anteriorment descrit, **45**, que en aquest cas es va obtenir amb un rendiment del 57%.

És per aquest motiu que es va fer una altra prova, forçant encara més les condicions de l'oxidació. Es van augmentar les quantitats emprades de diòxid de seleni i de TBHP, fins a un total d'1 equivalent i 4 equivalents, respectivament. Es va pensar, en un principi, que tot i que s'oxidés l'àtom de nitrogen, si s'aconseguia també hidroxilar la posició al·lílica, en etapes posteriors es podria intentar la reducció de l'*N*-òxid format. Quan l'olefina **37** es va tractar utilitzant aquestes condicions, es va aïllar un cru, l'espectre de ^1H -RMN del qual evidenciava la descomposició del producte de partida.

Per tant, tots els intents d'hidroxilació de la posició al·lílica de les olefines **37** i **38** duts a terme resultaren fallits, bé deixant el producte de partida sense reaccionar, bé produïnt-se la descomposició del producte de partida o bé oxidant només l'àtom de nitrogen.

2.7. Intent d'obtenció d'(*E*)-3-[(3*RS*,8*aSR*)-3-(2-benziloxietil)-1-bromoindolizidin-1-il]acrilat de metil, **46**

L'halogenació al·lílica d'olefines es pot dur a terme amb diversos reactius, entre els quals, el més comú és l'*N*-bromosuccinimida (NBS) en el si de tetraclorur de carboni.⁶⁶ És necessari, però, la presència d'un iniciador de la reacció, emprant, normalment, peròxids.

⁶² a) Burke, S. D.; Danheiser, R.L. *Handbook of Reagents of Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Chichester, **2000**, pag. 360.

b) Ceccherelli, P.; Curini, M.; Marcotullio, M. C.; Rosati, O. *Tetrahedron* **1989**, *12*, 3809.

⁶³ Es descriuen, en alguns casos, sobreoxidacions a cetones o aldehids, però cal tenir present que en el nostre cas, això no seria possible, ja que l'alcohol format seria terciari.

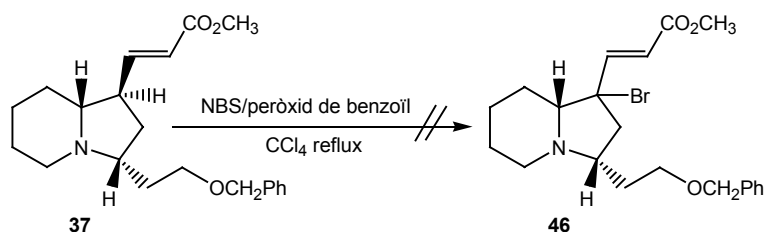
⁶⁴ Tot i que la utilització de SeO_2 és una bona opció per a la inserció d'oxigen en enllaços C-H al·lílics, presenta alguns problemes, com poden ser l'aparició d'espècies de seleni reduïdes, amb la conseqüent necessitat de l'eliminació d'aquests subproductes i la disminució en el rendiment de la reacció. L'addició d'un oxidant, com el TBHP, que reoxidi les espècies reduïdes de seleni a SeO_2 soluciona aquests problemes i, a més, permet utilitzar-lo en quantitat catalítica.

⁶⁵ Sharpless, K. B.; Umbreit, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5526.

⁶⁶ Smith, M. B.; March, J. *Advanced Organic Chemistry. Reactions, Mechanisms and Structure 5th Ed.*, Wiley Interscience, New York, **2001**, pag. 911.

Es decidí introduir un àtom de brom a la posició 1 de la indolizidina, pensant que a continuació podríem substituir fàcilment l'àtom de brom per un àtom d'oxigen, tenint present que es tractava d'una posició al·lítica.

És per aquest motiu que l'olefina **37** es va fer reaccionar amb NBS, utilitzant com a iniciador de radicals peròxid de benzoil i tetraclorur de carboni com a dissolvent a temperatura de reflux. Progressives anàlisis del cru de reacció mitjançant $^1\text{H-RMN}$ evidenciaren la presència exclusiva del producte de partida, no observant-se senyals assignables al producte final desitjat, **46** (esquema 52).



Esquema 52: Intent de preparació del bromoderivat **46**

3. CONSIDERACIONS FINALS

Al llarg d'aquest capítol, degut a tots els experiments fallits en l'estudi de l'estratègia sintètica dissenyada inicialment per la síntesi d'alcaloides de *Securinega* tipus securinina (*Ruta A*), s'ha pogut observar que la presència de l'amina terciària de la indolizidina impedí la formació de l'anell de butenolida. La Dra. E. Sanfeliu es trobà amb problemes molt similars durant la realització de la seva Tesi Doctoral,⁶⁷ treballs realitzats en paral·lel als aquí presentats, i en els que s'intentava formar una butenolida en un substrat que contenia la subestructura d'1-azabiciclo[5.3.0]decà.

Aquests fets ens van portar a variar l'estratègia que ens havíem plantejat inicialment vers als alcaloides tipus securinina, de manera que l'àtom de nitrogen estigués protegit com a carbamat des de l'inici de la síntesi, evitant així els problemes que havien aparegut al transcurs d'aquesta primera aproximació sintètica. La nova ruta serà discutida amb detall al següent capítol.

⁶⁷ Sanfeliu, E. *Tesi Doctoral*, Universitat Autònoma de Barcelona, **2002**.